

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-77271

(43)公開日 平成10年(1998) 3月24日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 213/75			C 0 7 D 213/75	
A 6 1 K 31/44	ABN		A 6 1 K 31/44	ABN
31/445	ABQ		31/445	ABQ
31/465			31/465	
31/495	ABS		31/495	ABS
審査請求 未請求 請求項の数 6 F D (全 46 頁) 最終頁に続く				

(21)出願番号 特願平8-252236

(22)出願日 平成8年(1996) 9月4日

(71)出願人 000109831

トーアエイヨー株式会社

東京都中央区京橋3丁目1番2号

(72)発明者 高橋 敦男

福島県福島市飯坂町湯野字田中1 トーア

エイヨー株式会社福島研究所内

(72)発明者 玄行 肇

福島県福島市飯坂町湯野字田中1 トーア

エイヨー株式会社福島研究所内

(72)発明者 石神 祥子

福島県福島市飯坂町湯野字田中1 トーア

エイヨー株式会社福島研究所内

(74)代理人 弁理士 高橋 淳一

最終頁に続く

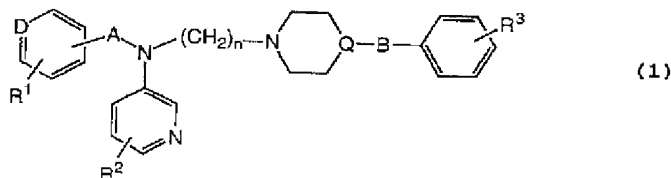
(54)【発明の名称】 3-ピリジルアミノ化合物またはその塩を含有する循環器官用剤

(57)【要約】

【解決手段】 一般式(1)

【課題】 セロトニン2受容体拮抗作用を有する循環器官用剤の提供。

【化1】

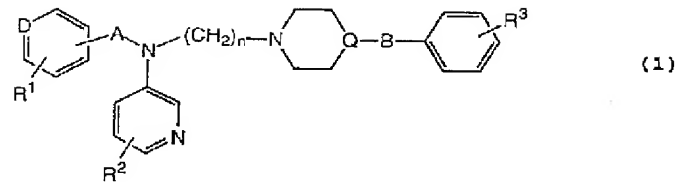


(式中、Aは-CO-または-SO<sub>2</sub>-からなる群の一員で表される基を示し、Bは単結合、-CHOH-またはカルボニル基を示し、Dはメチンまたは窒素原子を示し、Qはメチンまたは窒素原子を示し、R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル置換もしくは非置換のアミノ基、低級アシルアミノ基もしくはアロイルアミノ基、置換スルホニルアミノ基、低級

アルコキシカルボニルアミノ基、置換もしくは非置換のウレイド基、シアノ基またはニトロ基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子、ハロゲン原子または低級アルコキシ基を示し、R<sup>3</sup>は水素原子またはハロゲン原子を示し、nは2または3の整数を示す。)により表される3-ピリジルアミノ化合物およびその薬理学上許容し得る塩を有効成分として含む循環器官用剤。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 一般式(1)



(式中、Aは $-CO-$ または $-SO_2-$ からなる群の一員で表される基を示し、Bは単結合、 $-CHOH-$ またはカルボニル基を示し、Dはメチンまたは窒素原子を示し、Qはメチンまたは窒素原子を示し、 $R^1$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル置換もしくは非置換のアミノ基、低級アシルアミノ基もしくはアロイルアミノ基、置換スルホニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、置換もしくは非置換のウレイド基、シアノ基またはニトロ基を示し、 $R^2$ は水素原子、ハロゲン原子または低級アルコキシ基を示し、 $R^3$ は水素原子またはハロゲン原子を示し、 $n$ は2または3の整数を示す。)で表される3-ピリジルアミノ化合物またはその塩。

【請求項2】 Aが $-CO-$ の場合、Bは単結合、 $-CHOH-$ またはカルボニル基を示し、Dはメチンまたは窒素原子を示し、Qはメチンまたは窒素原子を示し、 $R^1$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル置換もしくは非置換のアミノ基、低級アシルアミノ基もしくはアロイルアミノ基、置換スルホニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、置換もしくは非置換のウレイド基、シアノ基またはニトロ基を示し、 $R^2$ は水素原子、ハロゲン原子または低級アルコキシ基を示し、 $R^3$ は水素原子またはハロゲン原子を示し、 $n$ は2または3の整数である請求項1記載の3-ピリジルアミノ化合物またはその塩。

【請求項3】 Aが $-CO-$ の場合、Bは $-CHOH-$ またはカルボニル基を示し、Dはメチンまたは窒素原子を示し、Qはメチンを示し、 $R^1$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル置換もしくは非置換のアミノ基、低級アシルアミノ基もしくはアロイルアミノ基、置換スルホニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、置換もしくは非置換のウレイド基、シアノ基またはニトロ基を示し、 $R^2$ は水素原子、ハロゲン原子または低級アルコキシ基を示し、 $R^3$ は水素原子またはハロゲン原子を示し、 $n$ は2または3の整数である請求項2記載の3-ピリジルアミノ化合物またはその塩。

【請求項4】 Aが $-CO-$ の場合、Bはカルボニル基、Dはメチン、Qはメチン、 $R^1$ は低級アルキル置換もしくは非置換のアミノ基、または低級アシルアミノ基もしくはアロイルアミノ基を示し、 $R^2$ は水素原子、ハロゲン原子または低級アルコキシ基を示し、 $R^3$ は水素原子

またはハロゲン原子を示し、 $n$ は2である請求項3記載の3-ピリジルアミノ化合物またはその塩。

【請求項5】 4-アミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミド、4-エチルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド、4-バレリルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド、4-ベンゾイルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドまたはその塩からなる請求項4記載の3-ピリジルアミノ化合物またはその塩。

【請求項6】 請求項1ないし5に記載の3-ピリジルアミノ化合物またはその塩を含有する循環器官用剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規な3-ピリジルアミノ化合物またはその塩並びにそれを含有する医薬品に関する。本発明の3-ピリジルアミノ化合物およびその塩は、強力なセロトニン2受容体拮抗作用を示し、経口投与により末梢循環障害モデルに対して強力な抑制作用が認められ、循環器疾患、例えば、不整脈、心不全、狭心症、心筋梗塞などの虚血性心疾患、脳梗塞、クモ膜下出血後の血管攣縮などの脳血管障害、レイノー症、パーリ病などの末梢循環障害、糖尿病合併症、経皮的冠動脈内腔拡張術(PTCA)や経皮的冠動脈内血栓溶解療法(PTCR)後の再狭窄等によって起こる疾患等の予防及び治療用医薬品として有用である。

## 【0002】

【従来の技術】強力な血管収縮物質としてウシ血清より単離されたセロトニンは、骨格筋を除く血管平滑筋に対する収縮作用、胃腸管機能調節作用のほか、血小板凝集促進作用など、多様な作用を有している。近年、冠動脈硬化病変による不安定狭心症、急性心筋梗塞、大腿動脈の閉塞による閉塞性血栓性血管炎(TAO)や閉塞性動脈硬化症(ASO)など種々の虚血性疾患の発生機序におけるセロトニンの関与が注目されている。すなわち、動脈硬化病変や内皮障害を起こした血管においては、血小板の凝集が起こり易くなっており、凝集を起こした血管局所の血小板から放出されるセロトニンの濃度はかなり

高くなっている。放出されたセロトニンは、種々の血小板活性化物質と相乗的に作用し、加速度的に血小板の凝集・放出が起こり血栓が形成される。それとともに、セロトニン2受容体を介して血管平滑筋の収縮を亢進し、強力な血管攣縮が誘発されと考えられている。一方、動脈の閉塞部位においては、側副血行路の形成により下流域の循環が確保されている。しかし、この側副血行路は血小板の活性化に伴って放出されるセロトニンに敏感に反応し、セロトニン2受容体を介して収縮することが報告されている[Drug Dev. Res., 8, 149(1986)参照]。また、動脈硬化症を呈した血管もセロトニンにより過剰に収縮することが報告されている[Circ. Res., 54, 711(1984); J. Clin. Invest., 66, 306(1980)参照]。それゆえ、末梢選択的なセロトニン2受容体拮抗剤は、末梢循環障害発症後の側副血行経路や動脈硬化を呈した血管に対して作用し、循環障害改善作用を示すことが示唆され、様々な研究がなされている。例えば、キナゾリン誘導体であるケタンセリン[特開昭55-105679号公報]が開示されている。しかし、従来のセロトニン2受容体拮抗剤は末梢性のセロトニン2拮抗作用のほかに中枢作用を示す化合物が多く、循環器官用剤として使用するには問題があった。そこで本発明者らは、強力なセロトニン2受容体拮抗作用を示し、かつ中枢作用との分離がなされた新規セロトニン2受容体拮抗剤を見いだすべく検討を行い、特開平7-242629号公報に開示されているセロトニン2受容体拮抗作用を有する置換環状アミン誘導体を見いだした。本置換環状アミン誘導体は、強力なセロトニン2受容体拮抗作用を示しかつ当初の目的である中枢作用との分離がなされた化合物である。しかし、特開平7-242629号公報に開示されているセロトニン2受容体拮抗作用を有する置換環状アミン誘導体は、末梢循環障害の代表的な実験病態モデル(カラゲニン誘発末梢循環障害モデル)を用いた経口投与での抑

制作用は弱く、経口投与で強力な抑制作用を示す化合物の開発が望まれていた。

#### 【0003】

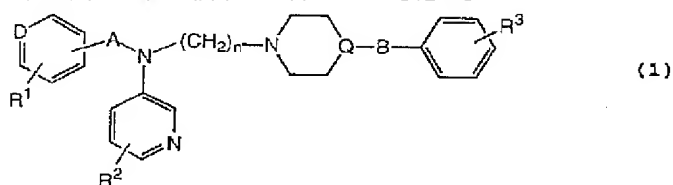
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、強力なセロトニン2受容体拮抗作用を示し、経口投与で末梢循環障害モデルに対して強い抑制作用を有する新規セロトニン2受容体拮抗剤を見出すことにある。

#### 【0004】

【課題を解決するための手段】特開平7-242629号公報には、セロトニン2受容体拮抗作用を有する置換環状アミン誘導体が開示されている。これに対し、本発明の3-ピリジルアミノ化合物の作用は強力で、末梢循環障害の代表的な実験病態モデルであるカラゲニン誘発末梢循環障害モデルに対し、経口投与で強力な抑制作用を示し、置換環状アミン誘導体からは予想し得ない実用可能な薬剤を提供するものである。カラゲニンは、内因性血液凝固カスケードを活性化するとともに、直接血小板を凝集させる[Biomedicine, 24, 102(1976)参照]。ラットにカラゲニンを注入すると末梢梗塞が生じる。このカラゲニン誘発末梢循環障害モデルに対してアスピリンとスルフィンピラゾンは無効であり、チクロピジン弱い抑制効果を示したのみであったが、セロトニン2受容体拮抗薬は末梢梗塞を強く抑制した[Agents and Action, 16, 446(1985); ibid., 18, 581(1986); Arzneim.-Forsch. Drug Res., 41, 616(1991)参照]。これらの結果は、カラゲニンによる末梢循環障害は、血小板凝集よりむしろ血小板由来のセロトニンによる循環障害の進展の方が病変の進行により重要な役割を果たしていることを示唆しており、セロトニン2受容体拮抗薬の薬理効果を判定するのにふさわしい病態モデルであるといえることができる。本発明は、一般式(1)

#### 【0005】

#### 【化2】



(式中、Aは-CO-または-SO<sub>2</sub>-からなる群の一員で表される基を示し、Bは単結合、-CHOH-またはカルボニル基を示し、Dはメチンまたは窒素原子を示し、Qはメチンまたは窒素原子を示し、R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル置換もしくは非置換のアミノ基、低級アシルアミノ基もしくはアロイルアミノ基、置換スルホニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、置換もしくは非置換のウレイド基、シアノ基またはニトロ基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子、ハロゲン原子または低級アルコキシ基を示し、R<sup>3</sup>は水素原子またはハロゲン原子を示し、nは2また

は3の整数を示す。)で表される3-ピリジルアミノ化合物またはその塩並びにそれらを含む循環器官用剤である。

【0006】R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子が挙げられ、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の低級アルコキシ基としては、直鎖状、分岐状のいずれをも意味し、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ等の炭素数1ないし4個のものが挙げられる。R<sup>1</sup>のアミノ基としては、非置換、一置換または二置換アミノ基でもよく、置換基と

しては、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル等の炭素数1ないし4個の低級アルキル基が挙げられる。また、2個の置換基が互いに結合して環を形成し、例えば1-ピロリル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピペラジニル、スクシンイミド、フタルイミド等となってもよい。R<sup>1</sup>の低級アシルアミノ基もしくはアロイルアミノ基としては、例えばホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、バレリルアミノ、オクタノニルアミノ、ノナノイルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等のアシルアミノ基が挙げられる。R<sup>1</sup>の置換スルホニルアミノ基としては、例えばメタンスルホニルアミノ、エタンスルホニルアミノ、ベンゼンスルホニルアミノ、p-トルエンスルホニルアミノ等が挙げられる。R<sup>1</sup>の低級アルコキシカルボニルアミノ基としては、例えばメトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ等が挙げられる。R<sup>1</sup>のウレイド基としては、1個または2個の窒素

原子が置換されていてもよく、置換基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、tert-ブチル、フェニル等が挙げられる。Dが窒素原子である場合、ピリジン環とAとの結合位置は3位または4位である。

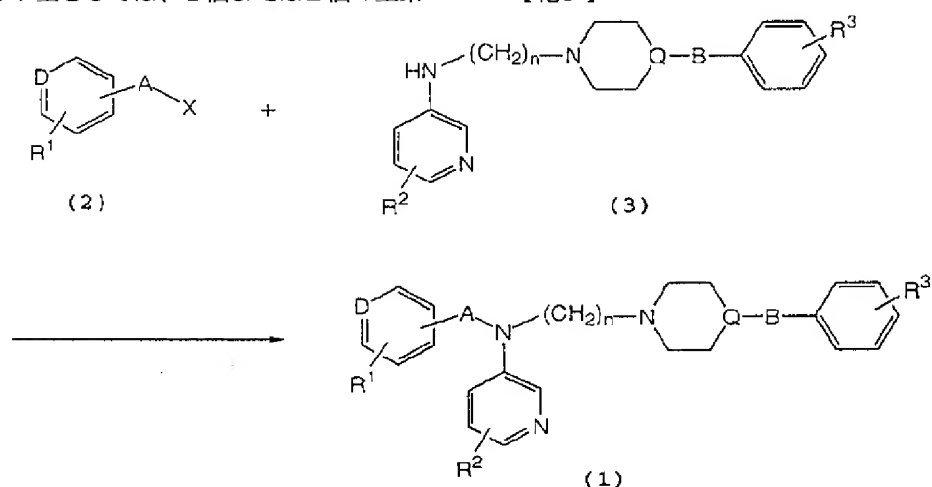
【0007】化合物(1)の塩としては、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸の酸付加塩、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸の酸付加塩、酢酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、シュウ酸、乳酸、クエン酸等の有機カルボン酸の酸付加塩等、生理学的に許容される鉱酸または有機酸との酸付加物に導くことができる。

【0008】一般式(1)で示される本発明化合物の製造法を以下に詳細に説明する。本発明の前記一般式

(1)で表される3-ピリジルアミノ化合物およびその塩は、下記に示す反応式で説明される製造法によって製造することができる。

〔製造法1〕

【化3】

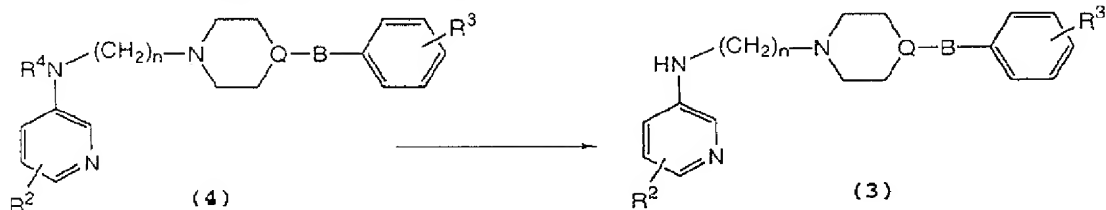


(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、A、B、D、Qおよびnは前記と同義、Xは水酸基またはハロゲン原子を示す。) 化合物(1)は、化合物(2)と化合物(3)を反応させることで製造することができる。化合物(2)のXが水酸基の場合、例えばN,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)等の縮合剤を使用し、縮合させることができる。反応に用いる溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン、アセトン、メチルエチルケトン等であり、反応温度は-20℃ないし溶媒の沸点まで、好ましくは0℃ないし30℃である。反応時間は30分ないし72時間、好ましくは2ないし48時間である。なお、本反応は不活性ガス、例えばアルゴンガスまたは窒素ガスの雰囲気下で行うのが好ましい。ま

た、Xが水酸基の場合、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル等の炭酸エステルと、トリエチルアミン、モルホリン等の有機塩基を使用し、一旦、化合物(2)を混合酸無水物に変換後、化合物(3)と反応させ製造することができる。反応に用いる溶媒は、例えばジエチルエーテル、THF、DMF、DMSO、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン、アセトン、メチルエチルケトン等であり、反応温度は-20℃ないし溶媒の沸点まで、好ましくは-10℃ないし30℃である。反応時間は30分ないし72時間、好ましくは2ないし48時間である。なお、本反応は不活性ガス、例えばアルゴンガスまたは窒素ガスの雰囲気下で行うのが好ましい。

【0009】Xがハロゲン原子の場合(Xのハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子が挙げられる。)、反応に用いる塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド

(LDA)、ナトリウムアミド等のアミド塩基、*n*-ブチリチウム、*sec*-ブチリチウム、*tert*-ブチリチウム、*tert*-ブトキシカリウム等のアルカリ金属塩、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等を使用することができる。溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、DMF、DMSO、ヘキサメチルリン酸トリアミド(HMPA)、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン、アセトン、メチルエチルケトン等、あるいはこれらの混合物が用いられる。反応温度は-20℃ないし溶媒の沸



(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、B、Qおよびnは前記と同義、 $R^4$ は低級アシル基または置換もしくは非置換のアロイル基を示す。)

化合物(3)は、化合物(4) ( $R^4$ の低級アシル基としては、例えばホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ヒバロイル基等が挙げられ、 $R^4$ の置換もしくは非置換のアロイル基としては、例えばベンゾイル基、ナフトイル基等が挙げられ、置換基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等の低級アルキル基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等の低級アルコキシ基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、モルホリノ等のアミノ基、カルボキシ基、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等の低級アルコキシカルボニル基等が挙げられる。)を脱保護して得ることができる。反応に用いる酸としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエン

点まで、好ましくは0℃ないし130℃である。反応時間は30分ないし72時間、好ましくは2ないし48時間である。なお、本反応は不活性ガス、例えばアルゴンガスまたは窒素ガスの雰囲気下で行うのが好ましく、必要に応じて4-ジメチルアミノピリジン(4-DMA P)を加えることができる。

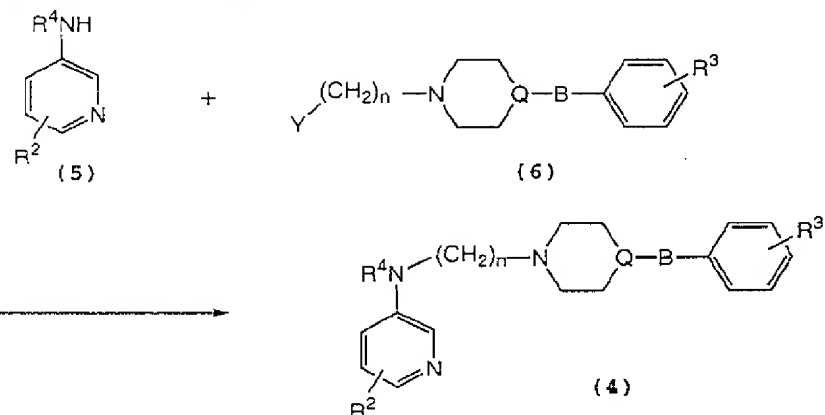
【0010】[製造法2] 前記化合物(3)で表される本発明化合物(1)の合成中間体は、下記に示す反応式で説明される製造法によって製造することができる。

#### 【化4】

スルホン酸等の有機スルホン酸、酢酸、クエン酸、トリフルオロ酢酸等の有機カルボン酸、あるいはこれらの混合物を使用することができる。塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化金属塩、アンモニア、ヒドラジン等を使用することができる。溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、ジエチルエーテル、THF、DMF、DMSO、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン、アセトン、メチルエチルケトン等、あるいはこれらの混合物が用いられる。反応温度は-20℃ないし溶媒の沸点まで、好ましくは室温ないし100℃である。反応時間は30分ないし96時間、好ましくは1ないし72時間である。

【0011】[製造法3] 前記化合物(4)で表される本発明化合物(1)の合成中間体は、下記に示す反応式で説明される製造法によって製造することができる。

#### 【化5】



(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、B、Qおよびnは前記と同義、Yはハロゲン原子を示す。)

化合物(4)は、化合物(5)と化合物(6) (Yのハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭

素原子またはヨウ素原子が挙げられる。)を反応させることにより製造することができる。反応に用いる塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、LDA、ナトリウムアミド等のアミド塩基、水素化ナトリウム、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、*tert*-ブトキシカリウム等のアルカリ金属塩、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等を使用することができる。溶媒としては、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、THF、DMF、DMISO、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン、アセトン、メチルエチルケトン等、あるいはこれらの混合物が用いられる。反応温度は-20℃ないし溶媒の沸点まで、好ましくは0℃ないし100℃である。反応時間は1ないし96時間、好ましくは2ないし72時間である。なお、本反応は不活性ガス、例えばアルゴンガスまたは窒素ガスの雰囲気下で行うのが好ましく、必要に応じてヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等のハロゲン化アルキル金属を加えることができる。出発物質として用いられる化合物は、それ自体文献既知の化合物か、あるいは文献既知の方法または文献記載の方法に準じ得ることができる。

#### 【0012】

【実施例】一般式(1)で示される本発明化合物のうち、以下に示す代表的な化合物のセロトニン2受容体拮抗作用、セロトニン昇圧に対する抑制作用およびカラゲニン誘発末梢循環障害モデルにおける梗塞抑制作用について以下に詳述する。

4-アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩(化合物A)

4-アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(6-クロロ-3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩(化合物B)

N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ニコチンアミドヘミフマル酸塩(化合物C)

N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)イソニコチンアミドヘミフマル酸塩(化合物D)

4-ホルミルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩(化合物E)

4-エトキシカルボニルアミノ-N-{2-[4-(4-

-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩(化合物F)

4-アミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミドマレイン酸塩(化合物G)

4-エチルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドフマル酸塩(化合物H)

4-バレリルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩(化合物I)

4-ベンゾイルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドフマル酸塩(化合物J)

4-ウレイド-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩(化合物K)

3-メトキシ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(2-メトキシフェニル)ベンズアミドマレイン酸塩(化合物L、特開平7-242629号公報の実施例191に記載の化合物)

【0013】[セロトニン2受容体拮抗活性の測定] Wistar-KY系雄性ラット(体重約220ないし370g)を撲殺後瀉血し、腹側尾動脈を摘出した。この摘出血管に針金を通しラセン糸片標本(約1.5×30mm)を作成した。この標本を37℃のKrebs-Henseleit液を満たしたマグヌス管(10ml)に500mgの負荷をかけて懸垂し、95%O<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub>の混合ガスを通気した。張力は、張力トランスデューサー(TB-621T、日本光電)を用い、圧力アンプ(AP-621G、日本光電)を介し、インク書きレコーダー(FBR-253A、東亜電波)に描出して測定した。測定は、1時間の平衡時間の後、セロトニン10<sup>-5</sup>Mで収縮させ、洗浄後セロトニン10<sup>-8</sup>から3×10<sup>-6</sup>M累積投与による収縮を45分間隔で2回記録し、2回目をコントロールとした。その後、被験薬をセロトニン累積投与開始10分前に投与し、セロトニン収縮に対する抑制作用について検討した。被験薬のセロトニン収縮に対する拮抗作用は、セロトニン3×10<sup>-6</sup>M収縮に対して50%抑制する濃度をIC<sub>50</sub>値として求めた(表1)。

#### 【0014】

##### 【表1】

## セロトニン2受容体拮抗作用

化合物	I C <sub>50</sub> 値 (nM)
B	6.2
D	4.4
E	2.5
F	26.0
G	4.2
H	3.0
I	8.4
J	8.4
K	3.2
L	21.0

【0015】〔セロトニン昇圧に対する抑制作用の測定〕一夜絶食したWistar-ST系雄性ラット（250ないし400g，日本SLC）をペントバルビタールナトリウム（30mg/kg）の腹腔内投与により麻酔し、気管カニューレを挿入後、血圧測定用のカニューレを左股動脈内に、薬物投与用カニューレを右股静脈内に留置した。脊髄破壊を実施した後、速やかに人工呼吸（50回/分，SN-480-5，シナノ製作所）を行った。血圧の測定は、血圧用トランスデューサー（RMP-6004，日本光電）を介して観血的に行い、ポリ

グラフ上に記録した。脊髄破壊後15分以上経過し、血圧が安定した後、セロトニン（300μg/kg）を2回静脈内投与し、2回目の昇圧量をコントロールとした。その後、被験薬を十二指腸内投与し、15分、30分、60分後におけるセロトニン昇圧量を測定し、コントロールに対する抑制率を算出した（表2）。表示は、被験薬100μg/kg投与時の抑制率で示した。

【0016】

【表2】

## セロトニン昇圧に対する抑制作用

化合物	抑制作用 (%)
A	77.3
B	93.7
C	82.1
D	62.9
E	56.7
F	85.4
G	97.2
H	87.4
I	80.2
J	72.7
K	16.5
L	35.8 <sup>*1)</sup>

<sup>\*1)</sup> 300  $\mu$ g/kg投与時の抑制率を示す。

【0017】[カラゲニン誘発末梢循環障害モデルにおける抑制作用の測定]一夜絶食したWistar-ST系雄性ラット(80~150g, 日本SLC)をペントバルビタールナトリウム(30mg/kg)の腹腔内投与により麻酔した後、尾全体を4℃の冷水に1分間浸し、その1分後kappa-carrageenin(3mg/kg)を右大腿動脈より投与した。kappa-carrageenin投与2~3時間後から末梢循環不全によって尾部に変色が起こり、翌日にこの変色

(梗塞)部位の長さを測定し、尾全体に対する梗塞部位の長さの割合を求めた。被験薬は0.5%トラガント液に懸濁し、kappa-carrageenin投与1時間前に経口投与した。Vehicle投与群に対する50%抑制用量(ID<sub>50</sub>)は、probit法により算出した(表3)。

【0018】

【表3】



## カラゲニン誘発末梢循環障害モデルにおける抑制作用

化合物	LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg, p.o.)
G	2.00
H	1.16
I	1.70
J	0.72
L	51.6

【0019】一般式(1)に示される3-ピリジルアミノ化合物およびその塩は、ラット摘出血管を用いるセロトニン2受容体拮抗活性およびセロトニン昇圧に対する抑制作用の試験において、化合物(L)(特開平7-242629号公報に記載の化合物)よりも強力な抑制作用を示した。さらに、末梢動脈閉塞症に対する有効性を評価するのに適当であると考えられているカラゲニン誘発末梢循環障害モデルに対して、一般式(1)で示される3-ピリジルアミノ化合物およびその塩は、経口投与により化合物(L)よりもはるかに強力な抑制作用を示した。カラゲニンは、内因性血液凝固カスケードを活性化すると同時に、直接血小板凝集を惹起する作用を示し、末梢梗塞を生じて実験的血栓モデルを形成する。セロトニン2受容体拮抗薬は末梢梗塞を抑制することが報告され、本発明化合物(1)およびその塩も、末梢循環障害モデルに対して強力な抑制作用を示し、末梢動脈閉塞症の有用な予防および治療薬になり得るものである。

【0020】以上の薬理試験の結果から明らかなように、一般式(1)で示される3-ピリジルアミノ化合物およびその塩は、強力なセロトニン2受容体拮抗作用とセロトニン昇圧に対する抑制作用を有し、さらに経口投与によるカラゲニン誘発末梢循環障害モデルに対して、強力な抑制作用を示した。以上のことから、本発明化合物(1)およびその塩は、循環器疾患、循環器疾患、例えば、不整脈、心不全、狭心症、心筋梗塞などの虚血性心疾患、脳梗塞、クモ膜下出血後の血管攣縮などの脳血管障害、レイノー症、バージャー病などの末梢循環障害、糖尿病合併症、経皮的冠動脈内腔拡張術(PTCA)や経皮的冠動脈内血栓溶解療法(PTCR)後の再狭窄等によって起こる疾患等の予防及び治療用医薬品として有用である。

【0021】化合物(1)およびその塩はそれ自体、あるいは適宜の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤と混合し、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、スプレー剤、経皮吸収剤、注射剤等の形で経口的または非経口的に投与することができる。投与量は対象疾患、症状、投

与対象、投与方法などによって異なるが、例えば成人に投与する場合、経口投与で1日量1ないし200mg、静注では1日量0.5ないし50mgで、これを1ないし3回に分けて投与することが好ましい。

【0022】参考例1 N-ホルミル-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペラジニル]エチル}-3-アミノピリジン

水素化ナトリウム(96.0mg, 2.40ミリモル)をDMF(2.0ml)に懸濁し、0℃でN-ホルミル-3-アミノピリジン(244.8mg, 2.00ミリモル)のDMF溶液(4.0ml)を滴下して加え、室温で2時間攪拌した。ヨウ化ナトリウム(60.7mg, 0.40ミリモル)をDMF(1.0ml)に懸濁し、1-(2-クロロエチル)-4-(4-フルオロベンゾイル)ピペラジンのDMF溶液(5.0ml)を加えた。5分間攪拌した後、アミノピリジン溶液を加え、60℃で4時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、水にて順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 20:1)にて精製することによって、淡黄色油状の表題化合物を258.2mg(36.2%)得た。

IR(neat): 2812, 1676, 1638, 1510, 1484, 1432, 1360, 1280, 1224, 1152, 1010, 846, 758, 712, 606, 580 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 2.38~2.62(6H, m), 3.25~3.79(4H, m), 3.95(2H, t, J=6.4Hz), 7.07(2H, t, J=8.6Hz), 7.27~7.64(4H, m), 8.36~8.54(3H, m).

【0023】参考例2 N-ホルミル-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペラジニル]エチル}-3-アミノ-6-メトキシピリジン

水素化ナトリウム(193.3mg, 4.83ミリモル)をDMF(2.0ml)に懸濁し、室温でN-ホルミル-3-アミノ-6-メトキシピリジン(633.8mg, 4.17ミリモル)のDMF溶液(3.0ml)を加え、室温で1.5時間攪拌した。ヨウ化ナトリウム(124.9mg, 0.83ミリモル)をDMF(1.0ml)に懸濁し、1-(2-クロロエチル)-4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジンのDMF溶液(4.0ml)を加えた。5分間攪拌した後、アミノピリジン溶液を滴下して加え、室温で1時間攪拌した後、60℃で18時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を滴下して加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を再結晶(酢酸エチル-エーテル)にて精製することによって、淡褐色粉末として表題化合物を1.015g(63.1%)得た。

融点: 102~107℃

IR(KBr): 1666, 1596, 1502, 1402, 1352, 1292, 1244, 1224, 1168, 1148, 1050, 976, 836, 828  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.63~1.92(4H, m), 2.00~2.27(2H, m), 2.51(2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 2.87~3.17(3H, m), 3.84(2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.95(3H, s), 6.78(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.12(2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.53(1H, dd,  $J=8.8, 2.6\text{Hz}$ ), 7.95(2H, dd,  $J=8.8, 5.5\text{Hz}$ ), 8.04(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.22(1H, s).

【0024】参考例3 N-ホルミル-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-3-アミノ-2-クロロピリジン

N-ホルミル-3-アミノ-2-クロロピリジン(395.2mg, 2.52ミリモル)をDMSO(5.0ml)に溶解し、粉末状の水酸化カリウム(416.5mg, 6.31ミリモル)を加えた。室温で2時間攪拌した後、ヨウ化カリウム(84.0mg, 0.51ミリモル)、1-(2-クロロエチル)-4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン塩酸塩(877.1mg, 3.25ミリモル)およびDMSO(2.0ml)を加えた。室温で2時間攪拌した後、60℃で2時間攪拌した。溶媒を留去し、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタ

ノール 40:1)にて精製することによって、黄色油状の表題化合物を789.5mg(80.4%)得た。

IR(neat): 2944, 1678, 1596, 1504, 1480, 1450, 1410, 1320, 1278, 1264, 1228, 1206, 1156, 978, 750, 604  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.73~2.27(6H, m), 2.52(2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 2.63~3.29(6H, m), 3.90(2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 6.89~7.42(4H, m), 7.67~8.01(3H, m), 8.09(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.38~8.44(1H, m).

【0025】参考例4 N-ホルミル-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-3-アミノ-6-クロロピリジン

N-ホルミル-3-アミノ-6-クロロピリジン(388.3mg, 2.48ミリモル)および1-(2-クロロエチル)-4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン塩酸塩(804.3mg, 2.98ミリモル)を用いて参考例3と同様の操作を行うことによって、黄色油状の表題化合物を772.4mg(79.9%)得た。

IR(neat): 3384, 2948, 2820, 1676, 1596, 1462, 1410, 1372, 1302, 1264, 1232, 1204, 1156, 1106, 978, 754  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.76~1.98(4H, m), 2.07~2.33(2H, m), 2.47~2.72(2H, m), 2.81~3.32(4H, m), 4.45(1H, br-s), 6.87(2H, dd,  $J=8.6, 2.9\text{Hz}$ ), 7.04~7.23(4H, m), 7.78(1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 7.96(2H, dd,  $J=8.6, 5.5\text{Hz}$ ).

【0026】参考例5 N-ホルミル-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-3-アミノピリジン

N-ホルミル-3-アミノピリジン(1.34g, 11.0ミリモル)をDMSO(8.0ml)に溶解し、粉末状の水酸化カリウム(797mg, 12.1ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌した。1-(2-クロロエチル)-4-ベンゾイルピペリジン塩酸塩(2.88g, 10.0ミリモル)をDMSO(15.0ml)に溶解し、粉末状の水酸化カリウム(797mg, 12.1ミリモル)を加え、室温で50分間攪拌した後、アミノピリジン溶液を滴下して加えた。室温で16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液にて順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール

40:1)にて精製することによって、淡黄色粉末として表題化合物を3.022g(92.7%)得た。

融点:89.5~91℃

IR(KBr):2944, 2820, 1672, 1576, 1450, 1380, 1322, 1278, 1210, 1150, 1120, 976 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ:1.40~1.96(4H, m), 1.96~2.33(2H, m), 2.55(2H, t, J=6.4Hz), 2.70~3.06(2H, m), 3.06~3.40(1H, m), 3.94(2H, t, J=6.4Hz), 7.20~7.75(6H, m), 7.75~8.00(2H, m), 8.36(1H, s), 8.40~8.63(2H, m).

【0027】参考例6 N-ホルミル-N-{3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]プロピル}-3-アミノピリジン

N-ホルミル-3-アミノピリジン(306.7mg, 2.51ミリモル)をDMSO(2.0ml)に溶解し、粉末状の水酸化カリウム(183.3mg, 2.78ミリモル)を加え、室温で2時間攪拌した。1-(3-クロロプロピル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン塩酸塩(849.0mg, 2.90ミリモル)をDMSO(4.0ml)に溶解し、粉末状の水酸化カリウム(421.4mg, 6.38ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌した後、アミノピリジン溶液を加えた。室温で2日間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 20:1)にて精製することによって、白色アモルファス状粉末として表題化合物を325.8mg(37.9%)得た。

IR(KBr):1674, 1586, 1486, 1442, 1404, 1358, 1292, 1266, 1224, 1204, 1168, 1146, 1090, 976, 846, 822, 714 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ:1.72~1.82(4H, m), 2.00~2.28(2H, m), 2.54(2H, t, J=6.4Hz), 2.84~3.14(3H, m), 3.93(2H, t, J=6.4Hz), 7.42(2H, d, J=8.4Hz), 7.64(1H, d, J=8.6Hz), 7.85(2H, d, J=8.6Hz), 8.35(1H, s), 8.35~8.53(2H, m).

【0028】参考例7 N-ホルミル-N-{2-[4-(4-クロロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-3-アミノピリジン

N-ホルミル-3-アミノピリジン(307.6mg, 2.52ミリモル)をDMSO(2.0ml)に溶解し、粉末状の水酸化カリウム(201.3mg, 3.0

5ミリモル)を加え、室温で3時間攪拌した。1-(2-クロロエチル)-4-(4-クロロベンゾイル)ピペリジン塩酸塩(975.6mg, 3.02ミリモル)をDMSO(6.0ml)に溶解し、粉末状の水酸化カリウム(202.5mg, 3.07ミリモル)を加え、室温で1.5時間攪拌した後、アミノピリジン溶液を加えた。室温で3日間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を再結晶(酢酸エチル-エーテル)にて精製することによって、白色粉末として表題化合物を604.7mg(64.5%)得た。

融点:156~158℃

IR(KBr):1674, 1586, 1486, 1442, 1404, 1358, 1292, 1266, 1224, 1204, 1168, 1146, 1090, 976, 846, 822, 714 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ:1.72~1.82(4H, m), 2.00~2.28(2H, m), 2.54(2H, t, J=6.4Hz), 2.84~3.14(3H, m), 3.93(2H, t, J=6.4Hz), 7.42(2H, d, J=8.4Hz), 7.64(1H, d, J=8.6Hz), 7.85(2H, d, J=8.6Hz), 8.35(1H, s), 8.35~8.53(2H, m).

【0029】参考例8 N-ホルミル-N-{3-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]プロピル}-3-アミノピリジン

N-ホルミル-3-アミノピリジン(1.34g, 11.0ミリモル)および1-(3-クロロプロピル)-4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン塩酸塩(3.21g, 10.0ミリモル)を用いて参考例5と同様の操作を行うことによって、淡褐色粉末として表題化合物を1.682g(46%)得た。

融点:77~78℃

IR(KBr):2940, 1668, 1598, 1472, 1420, 1348, 1296, 1270, 1244, 1214, 1168, 1088, 974 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ:1.46~2.23(8H, m), 2.37(2H, t, J=7.0Hz), 2.70~3.40(3H, m), 3.90(2H, t, J=7.0Hz), 7.12(2H, dd, each J=8.6Hz), 7.31~7.80(2H, m), 7.95(2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.40(1H, s), 8.43~8.70(2H, m).

【0030】参考例9 N-ホルミル-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-3-アミノピリジン

N-ホルミル-3-アミノピリジン(224.0mg, 2.00ミリモル)をDMSO(2.0ml)に溶解

し、粉末状の水酸化カリウム(145.0mg, 85%, 2.20ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌した。1-(2-クロロエチル)-4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン塩酸塩(675.4mg, 2.20ミリモル)をDMSOに溶解し、粉末状の水酸化カリウム(159.0mg, 85%, 2.42ミリモル)を加え、室温で30分間攪拌した後、アミノピリジン溶液を滴下して加えた。室温で5時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液にて順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を再結晶(酢酸エチル-エーテル)にて精製することによって、白色粉末として表題化合物を605.3mg(85.3%)得た。

融点: 132.5~135.5℃

IR(KBr): 3040, 2940, 1674, 1596, 1444, 1356, 1292, 1202, 1146, 974 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.40~1.93(4H, m), 1.95~2.40(2H, m), 2.57(2H, t, J=6.6Hz), 2.88~3.49(3H, m), 3.97(2H, t, J=6.6Hz), 6.92~7.37(4H, m), 7.94(2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.47~8.77(3H, m).

【0031】参考例10 N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペラジニル]エチル}-3-アミノピリジン

N-ホルミル-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペラジニル]エチル}-3-アミノピリジン(258.0mg, 0.72ミリモル)を0℃で5%塩酸メタノール溶液(3.0ml)に溶解し、室温で14時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム-メタノール混合溶液(4:1)にて抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去することによって、白色アモルファス状粉末として表題化合物を237.1mg(99.7%)得た。

IR(KBr): 3348, 2944, 2820, 1628, 1590, 1510, 1480, 1460, 1434, 1304, 1264, 1226, 1154, 1136, 1012, 846, 796, 756, 708, 578 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 2.45~2.55(4H, m), 2.68(2H, t, J=5.9Hz), 3.17~3.21(2H, m), 3.63~3.75(4H, m), 4.23~4.28(1H, br-s), 6.81~7.21(4H, m), 7.42(2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 7.94~8.07

(2H, m).

【0032】参考例11 N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-3-アミノ-6-メトキシピリジン

N-ホルミル-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-3-アミノ-6-メトキシピリジン(956.3mg, 2.48ミリモル)を0℃で5%塩酸メタノール溶液(10.0ml)に溶解し、0℃で1時間攪拌した後、室温で3日間攪拌した。反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム-メタノール混合溶液(4:1)にて抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 20:1)にて精製することによって、淡黄色粉末として表題化合物を779.7mg(88.0%)得た。

融点: 84~87℃

IR(KBr): 2948, 1672, 1596, 1500, 1474, 1446, 1436, 1306, 1268, 1230, 1204, 1154, 1134, 1030, 988, 978, 850, 816 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.76~2.23(6H, m), 2.64(2H, t, J=5.5Hz), 2.92~3.22(6H, m), 3.86(3H, s), 6.61(1H, d, J=8.8Hz), 7.01(2H, dd, each J=8.6, 2.9Hz), 7.18(1H, d, J=8.8Hz), 7.58(1H, d, J=2.6Hz), 7.96(2H, dd, J=8.6, 5.5Hz).

【0033】参考例12 N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-3-アミノ-2-クロロピリジン

N-ホルミル-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-3-アミノ-2-クロロピリジン(761.1mg, 1.95ミリモル)を用いて参考例11と同様の操作を行うことによって、黄色油状の表題化合物を705.6mg(100%)得た。

IR(neat): 1676, 1596, 1476, 1448, 1408, 1390, 1318, 1264, 1232, 1202, 1156, 1132, 1104, 1054, 978, 852, 788, 754, 606 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.75~2.01(4H, m), 2.09~2.36(2H, m), 2.70(2H, dd, J=6.2, 5.7Hz), 2.92~3.28(5H, m), 5.10(1H, br-s), 6.85(1H, dd, J=7.9, 1.1Hz), 7.01~7.22(3H, m), 7.69(1H, dd, J

=4.4, 1.3 Hz), 7.96 (2H, dd, J=8.8, 5.5 Hz).

【0034】参考例13 N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-3-アミノ-6-クロロピリジン

N-ホルミル-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-3-アミノ-6-クロロピリジン(669.4mg, 1.72ミリモル)を用いて参考例11と同様の操作を行うことによって、淡黄色固体として表題化合物を648.2mg(定量的)得た。

IR(KBr): 3384, 2948, 1674, 1596, 1508, 1460, 1408, 1370, 1302, 1262, 1230, 1204, 1156, 1106, 978, 852, 824, 752 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.77~1.94(4H, m), 2.06~2.32(2H, m), 2.65(2H, dd, J=6.2, 5.3 Hz), 2.91~3.32(5H, m), 4.45(1H, m), 6.85(2H, dd, J=8.6, 2.6 Hz), 7.04~7.14(3H, m), 7.78(1H, d, J=2.6 Hz), 7.97(2H, dd, J=8.6, 5.5 Hz).

【0035】参考例14 N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-3-アミノピリジン

N-ホルミル-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-3-アミノピリジン(3.00g, 8.90ミリモル)を水(10ml)に懸濁し、濃塩酸(15.0ml)を加えた。1時間加熱還流した後、30%水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去することによって、褐色油状物質として表題化合物を2.02g(95%)得た。

IR(neat): 3268, 2928, 1676, 1592, 1294, 1202, 1096, 972 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.52~2.40(6H, m), 2.66(2H, t, J=5.9 Hz), 2.80~3.50(5H, m), 4.40(1H, br-s), 6.70~7.16(2H, m), 7.16~7.70(4H, m), 7.70~8.16(3H, m).

【0036】参考例15 N-{3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]プロピル}-3-アミノピリジン

N-ホルミル-N-{3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]プロピル}-3-アミノピリジン(317.8mg, 0.93ミリモル)を用いて参考例11と同様の操作を行うことによって、淡褐色アモ

ルファス状粉末として表題化合物を303.6mg(定量的)得た。

IR(KBr): 3256, 2944, 2876, 2820, 1590, 1510, 1476, 1448, 1316, 1290, 1238, 1140, 1004, 920, 828, 814, 794, 706 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.77(2H, quint., J=6.4 Hz), 2.49~2.68(6H, m), 3.10~3.20(6H, m), 6.88~7.04(6H, m), 7.90~8.03(2H, m).

【0037】参考例16 N-{2-[4-(4-クロロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-3-アミノピリジン

N-ホルミル-N-{2-[4-(4-クロロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-3-アミノピリジン(585.6mg, 1.58ミリモル)を用いて参考例11と同様の操作を行い、さらに再結晶(酢酸エチル-エーテル)にて精製することによって、白色粉末として表題化合物を504.2mg(92.8%)得た。

融点: 112~114°C

IR(KBr): 3272, 2920, 1678, 1590, 1482, 1422, 1402, 1320, 1298, 1280, 1266, 1256, 1202, 1084, 974, 794, 706 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.72~1.98(4H, m), 2.07~2.33(2H, m), 2.66(2H, t, J=5.9 Hz), 2.93~3.30(5H, m), 4.38(1H, br-s), 6.87(1H, d, J=8.4 Hz), 7.08(1H, dd, J=8.4, 4.4 Hz), 7.45(2H, d, J=8.6 Hz), 7.88(2H, d, J=8.6 Hz), 7.93~8.06(2H, m).

【0038】参考例17 N-{3-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]プロピル}-3-アミノピリジン

N-ホルミル-N-{3-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]プロピル}-3-アミノピリジン(1.50g, 4.10ミリモル)および濃塩酸(10.0ml)を用いて参考例14と同様の操作を行うことによって、淡褐色粉末として表題化合物を1.220g(87%)得た。

融点: 88~90°C

IR(KBr): 3240, 2940, 1676, 1598, 1582, 1504, 1482, 1306, 1264, 1238, 1206, 1134, 976, 852 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.50~2.30(9H, m), 2.52(2H, t, J=6.4 Hz), 2.85~3.43(5H, m), 6.73~7.28(3

H, m), 7.14 (2H, dd, each  $J=8.6$  Hz), 7.80~8.08 (3H, m).

【0039】参考例18 N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-3-アミノピリジン

N-ホルミル-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-3-アミノピリジン (3.00 g, 8.90ミリモル) および濃塩酸 (15.0 ml) を用いて参考例14と同様の操作を行うことによって、淡褐色ワックス状結晶として表題化合物を2.62 g (95.2%) 得た。

融点: 73~75.5°C

IR (KBr): 2948, 1680, 1596, 1504, 1410, 1320, 1298, 1232, 1156, 1132, 976  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.65~2.33 (6H, m), 2.66 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 2.79~3.40 (5H, m), 4.10~4.53 (1H, m), 6.70~7.26 (4H, m), 7.76~8.13 (4H, m).

【0040】参考例19 4-ニトロ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-3-アミノピリジン (1.28 g, 4.14ミリモル) をジクロロメタン (5.0 ml) に溶解し、0°Cでピリジン (0.40 ml, 4.95ミリモル)、4-ニトロ安息香酸クロリド (945.0 mg, 4.99ミリモル) の順に加えた。0°C~室温で4時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を再結晶 (酢酸エチル-エーテル) にて精製することによって、白色粉末として表題化合物を1.61 g (84.7%) 得た。

融点: 163~164°C

IR (KBr): 2935, 1677, 1644, 1599, 1518, 1344, 1299, 1278, 1224, 1134, 849  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41~2.36 (6H, m), 2.62 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 2.76~3.41 (3H, m), 4.08 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 7.21 (2H, t,  $J=9.0$  Hz), 6.67~7.70 (4H, m), 7.70~8.17 (4H, m), 8.17~8.53 (2H, m).

【0041】参考例20 4-アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

4-ニトロ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド (8.26 g, 17.40ミリモル) をメタノール (100 ml) に溶解し、濃塩酸 (50 ml) およびスズ (6.21 g, 51.79ミリモル) を氷冷下で加えた。室温で1時間攪拌した後、反応液を氷水中にかけ、10%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、不溶物をセライト濾過した。濾液をクロロホルムにて抽出し、得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣を再結晶 (酢酸エチル-エーテル) にて精製することによって、白色粉末として表題化合物を6.11 g (79.0%) 得た。

融点: 177~178°C

IR (KBr): 3450, 2950, 1680, 1632, 1602, 1479, 1374, 1224, 1155, 837  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38~2.34 (6H, m), 2.64 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 2.82~3.39 (3H, m), 3.78 (2H, br-s), 4.07 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.40 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 6.92~7.60 (6H, m), 7.97 (2H, dd,  $J=9.0$ , 6.0 Hz), 8.24~8.44 (2H, m).

【0042】実施例1 4-ニトロ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペラジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペラジニル]エチル}-3-アミノピリジン (226.3 mg, 0.69ミリモル) をジクロロメタン (3.0 ml) に溶解し、0°Cにてピリジン (67  $\mu$ l, 0.83ミリモル)、4-ニトロ安息香酸クロリド (156.8 mg, 0.83ミリモル)、4-DMAP (触媒量) の順に加えた。同温で1時間攪拌した後、室温で2時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、反応を停止した。クロロホルムで抽出し、得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール 20:1) にて精製し、淡黄色アモルファス状粉末として表題化合物を326.3 mg (99.0%) 得た。

IR (KBr): 1636, 1602, 1522, 1430, 1348, 1308, 1222, 1140, 1008, 844, 758, 712  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.42~2.53 (4H, m), 2.63 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 3.52 (4H, br-s), 4.10 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 7.03 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.15~7.48 (6H, m), 8.06 (2H,

d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.34~8.45 (2H, m).

【0043】実施例2 4-ニトロ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンゼンスルホンアミド  
N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-3-アミノピリジン(488.5mg, 1.49ミリモル)をジクロロメタン(8.0ml)に溶解し、0℃にてピリジン(0.14ml, 1.73ミリモル)、4-ニトロベンゼンスルホン酸クロリド(449.2mg, 1.82ミリモル)、4-DMAP(触媒量)の順に加えた。同温で1.5時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣を再結晶(酢酸エチル)にて精製することによって、淡褐色粉末として表題化合物を394.3mg(51.6%)得た。

融点: 168~172℃(分解)

IR(KBr): 1680, 1598, 1528, 1358, 1306, 1242, 1178, 1166, 856, 752, 614, 602  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.61~1.90 (4H, m), 2.00~2.27 (2H, m), 2.51 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.77~2.90 (2H, m), 3.05~3.15 (1H, m), 3.76 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 7.02~7.60 (5H, m), 7.78~8.01 (4H, m), 8.28~8.38 (2H, m), 8.58 (1H, br d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ).

【0044】実施例3 4-ニトロ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(6-メトキシ-3-ピリジル)ベンズアミド

N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-3-アミノ-6-メトキシピリジン(757.5mg, 2.12ミリモル)、4-ニトロ安息香酸クロリド(441.0mg, 2.33ミリモル)、ピリジン(0.21ml, 2.60ミリモル)および4-DMAP(触媒量)を用いて実施例1と同様の操作を行い、さらに再結晶(エーテル)にて精製することによって、淡褐色粉末として表題化合物を1.006g(93.7%)得た。

融点: 156~161℃(分解)

IR(KBr): 1678, 1642, 1600, 1518, 1494, 1440, 1408, 1396, 1374, 1342, 1310, 1280, 1252, 1222, 1202, 1136, 1114, 974, 870, 852  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.54~1.87 (4H,

m), 2.06~2.34 (2H, m), 2.59 (2H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 2.94~3.10 (3H, m), 3.86 (3H, s), 4.01 (2H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 6.63 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.04~7.46 (5H, m), 7.84~7.99 (3H, m), 8.07 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ).

【0045】実施例4 4-ニトロ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(2-クロロ-3-ピリジル)ベンズアミド  
N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-3-アミノ-2-クロロピリジン(705.6mg, 1.95ミリモル)、4-ニトロ安息香酸クロリド(443.3mg, 2.34ミリモル)およびピリジン(0.19ml, 2.35ミリモル)を用いて実施例3と同様の操作を行うことによって、淡褐色粉末として表題化合物を814.9mg(81.8%)得た。

融点: 130~137℃

IR(KBr): 1680, 1650, 1600, 1524, 1416, 1368, 1348, 1308, 1228, 1208, 1136, 1064, 852, 722  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70~1.98 (4H, m), 1.99~2.26 (2H, m), 2.48~2.80 (3H, m), 2.99~3.23 (2H, m), 3.36~3.72 (1H, m), 4.45~4.50 (1H, m), 7.04~7.25 (3H, m), 7.47 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, dd,  $J=7.7, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.95 (2H, dd,  $J=8.8, 5.5\text{ Hz}$ ), 8.06 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.23~8.28 (1H, m).

【0046】実施例5 4-ニトロ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(6-クロロ-3-ピリジル)ベンズアミド  
N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-3-アミノ-6-クロロピリジン(632.8mg, 1.75ミリモル)、4-ニトロ安息香酸クロリド(398.1mg, 2.12ミリモル)およびピリジン(0.17ml, 2.10ミリモル)を用いて実施例3と同様の操作を行うことによって、黄色アモルファス状粉末として表題化合物を909.7mg(定量的)得た。

IR(KBr): 1680, 1656, 1598, 1522, 1462, 1410, 1396, 1350, 1308, 1262, 1226, 1204, 1156, 1138, 1110, 976, 854, 836, 752, 740, 604  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.79~1.88 (4H,

m), 2.05~2.32 (2H, m), 2.59 (2H, t, J=5.9Hz), 2.89~3.21 (3H, m), 4.04 (2H, t, J=5.9Hz), 7.04~7.57 (7H, m), 7.88~8.15 (4H, m).

【0047】実施例6 N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ニコチンアミド

ニコチン酸(188.5mg, 1.50ミリモル)をHMPA(1.0ml)に溶解し、0℃で塩化チオニル(0.12ml, 1.59ミリモル)を加えた。同温で1時間攪拌した後、N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-3-アミノピリジン(486.0mg, 1.48ミリモル)のジクロロメタン-HMPA(2:1)溶液(3.0ml)を加えた。室温で48時間攪拌した後、反応液を氷浴にかけ、10%水酸化ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルムで抽出し、得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 20:1)および再結晶(ジクロロメタン-エーテル)にて精製することによって、淡黄色粉末として表題化合物を376.3mg(58.0%)得た。

融点: 149~152℃

IR(KBr): 2948, 1678, 1644, 1594, 1572, 1480, 1422, 1374, 1304, 1264, 1224, 1204, 1168, 1142, 1130, 1114, 974, 866, 730, 708, 604 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.76~1.86 (4H, m), 2.04~2.19 (2H, m), 2.62 (2H, t, J=6.4Hz), 2.89~3.05 (3H, m), 4.08 (2H, t, J=6.4Hz), 7.03~7.28 (5H, m), 7.49~7.65 (2H, m), 7.95 (2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.35~8.44 (3H, m).

【0048】実施例7 N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)イソニコチンアミド

イソニコチン酸(186.0mg, 1.50ミリモル)およびN-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-3-アミノピリジン(489.6mg, 1.50ミリモル)を用いて実施例6と同様の操作を行うことによって、白色針状結晶として表題化合物を408.4mg(63.0%)得た。

融点: 151~153℃

IR(KBr): 2936, 1674, 1650, 1596, 1476, 1424, 1404, 1378, 1320, 1300, 1286, 1222, 1208, 11

90, 1154, 1144, 1114, 976, 852, 830, 712, 604 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.63~1.95 (4H, m), 2.03~2.30 (2H, m), 2.60 (2H, t, J=6.2Hz), 2.89~3.19 (3H, m), 4.06 (2H, t, J=6.2Hz), 7.04~7.43 (5H, m), 7.50 (1H, d, J=8.4Hz), 7.95 (2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.40~8.52 (4H, m).

【0049】実施例8 N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-4-メトキシ-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-3-アミノピリジン(200mg, 0.61ミリモル)、4-メトキシ安息香酸クロリド(170.6mg, 1.00ミリモル)およびピリジン(0.1ml, 1.22ミリモル)を用いて実施例3と同様の操作を行うことによって、淡褐色粉末として表題化合物を178.0mg(63%)得た。

融点: 126~128℃

IR(KBr): 2940, 1680, 1640, 1598, 1512, 1432, 1356, 1296, 1224, 1184, 1116, 1016, 974 cm<sup>-1</sup>.  
NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.50~2.00 (4H, m), 2.00~2.36 (2H, m), 2.64 (2H, t, J=6.4Hz), 2.80~3.33 (3H, m), 3.74 (3H, s), 4.05 (2H, t, J=6.4Hz), 6.68 (2H, d, J=8.8Hz), 7.12 (2H, dd, each J=8.6Hz), 7.10~7.33 (5H, m), 7.40~7.58 (1H, m), 7.94 (2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.26~8.45 (2H, m).

【0050】実施例9 N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-3-アミノピリジン(200mg, 0.61ミリモル)、安息香酸クロリド(0.12ml, 1.00ミリモル)およびピリジン(0.10ml, 1.22ミリモル)を用いて実施例3と同様の操作を行うことによって、白色粉末として表題化合物を157.3mg(60%)得た。

融点: 156~157℃

IR(KBr): 2948, 2820, 1678, 1644, 1594, 1480, 1446, 1384, 1336, 1302, 1264, 1248, 1204, 1166, 1140, 972 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.50~1.95 (4H,



m), 1.96~2.33 (2H, m), 2.63 (2H, t, J=6.4Hz), 2.80~3.26 (3H, m), 4.07 (2H, t, J=6.4Hz), 7.13 (2H, dd, each J=8.8Hz), 6.95~7.30 (6H, m), 7.30~7.53 (1H, m), 7.95 (2H, dd, J=8.8, 5.3Hz), 8.23~8.40 (2H, m).

【0051】実施例10 4-ニトロ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-3-アミノピリジン(1.24g, 4.00ミリモル)、4-ニトロ安息香酸クロリド(893.0mg, 4.80ミリモル)およびピリジン(0.49ml, 6.00ミリモル)を用いて実施例3と同様の操作を行うことによって、淡黄色粉末として表題化合物を1.458g(80.0%)得た。

融点: 134~136℃

IR (KBr): 1680, 1646, 1600, 1520, 1478, 1446, 1376, 1344, 1304, 1176, 1114, 976 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.73~2.03 (4H, m), 2.03~2.39 (2H, m), 2.62 (2H, t, J=6.2Hz), 2.83~3.15 (2H, m), 3.15~3.50 (1H, m), 4.08 (2H, t, J=6.2Hz), 7.10~7.73 (7H, m), 7.80~8.17 (2H, m), 8.06 (2H, d, J=8.8Hz), 8.20~8.50 (2H, m).

【0052】実施例11 4-ニトロ-N-{3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]プロピル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

N-{3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]プロピル}-3-アミノピリジン(294.4mg, 0.94ミリモル)、4-ニトロ安息香酸クロリド(214.0mg, 1.13ミリモル)およびピリジン(0.09ml, 1.11ミリモル)を用いて実施例3と同様の操作を行うことによって、橙色アモルファス状粉末として表題化合物を315.5mg(72.4%)得た。

IR (KBr): 2820, 1650, 1602, 1510, 1480, 1452, 1426, 1388, 1346, 1308, 1232, 1158, 1140, 1108, 862, 814, 750, 714 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.90 (2H, quin t., J=7.2Hz), 2.39~2.60 (6H, m), 3.03~3.13 (4H, m), 3.94~4.11 (2H, m), 6.81~6.96 (4H, m), 7.26~7.47 (4H, m), 8.06 (2H, d, J=8.8Hz), 8.32~8.47 (2

H, m).

【0053】実施例12 4-ニトロ-N-{2-[4-(4-クロロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

N-{2-[4-(4-クロロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-3-アミノピリジン(485.9mg, 1.41ミリモル)をジクロロメタン(5.0ml)に溶解し、0℃にてピリジン(0.14ml, 1.73ミリモル)、4-ニトロ安息香酸クロリド(321.1mg, 1.70ミリモル)の順に加えた。0℃~室温で12時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣を再結晶(酢酸エチル-エーテル)にて精製することによって、淡黄色粉末として表題化合物を635.2mg(91.4%)得た。

融点: 140~143℃

IR (KBr): 1664, 1588, 1520, 1482, 1430, 1404, 1392, 1380, 1350, 1308, 1264, 1114, 1096, 976, 858, 846, 720 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.77~1.86 (4H, m), 2.04~2.32 (2H, m), 2.62 (2H, t, J=6.2Hz), 2.90~3.19 (3H, m), 4.08 (2H, t, J=6.2Hz), 7.14~7.19 (1H, m), 7.42 (2H, dd, J=8.6, 1.8Hz), 7.46~7.55 (2H, m), 7.86 (2H, d, J=8.6Hz), 8.06 (2H, d, J=8.8Hz), 8.35~8.44 (2H, m).

【0054】実施例13 4-ニトロ-N-{3-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]プロピル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

N-{3-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]プロピル}-3-アミノピリジン(1.364g, 4.00ミリモル)、4-ニトロ安息香酸クロリド(893.0mg, 4.80ミリモル)およびピリジン(0.49ml, 6.00ミリモル)を用いて実施例3と同様の操作を行うことによって、淡黄色粉末として表題化合物を1.653g(82%)得た。

融点: 146.5~149℃

IR (KBr): 2950, 2800, 1680, 1650, 1599, 1521, 1506, 1470, 1428, 1382, 1323, 1260, 1206, 1155, 1089, 975, 876 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60~2.23 (8H, m), 2.43 (2H, t, J=7.0Hz), 2.70~3.03 (2H, m), 3.03~3.38 (1H, m), 4.01 (2H, t, J=7.0Hz),

6.96~7.60 (4H, m), 7.12 (2H, d, each  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.80~8.15 (4H, m), 8.20~8.52 (2H, m).

【0055】実施例14 4-シアノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-3-アミノピリジン (1.02g, 3.12ミリモル)、4-シアノ安息香酸クロリド (674mg, 4.06ミリモル) およびピリジン (0.38ml, 4.68ミリモル) を用いて実施例3と同様の操作を行うことによって、淡褐色粉末として表題化合物を1.424g (定量的) 得た。

融点: 154~155°C

IR (KBr): 2956, 2836, 2228, 1672, 1642, 1596, 1504, 1478, 1428, 1374, 1304, 1226, 1170, 1134, 974  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50~2.00 (4H, m), 2.00~2.35 (2H, m), 2.60 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 2.80~3.40 (3H, m), 4.07 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 7.13 (2H, dd, each  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.95~7.63 (7H, m), 7.95 (2H, dd,  $J=8.8, 5.3\text{Hz}$ ), 8.23~8.50 (2H, m).

【0056】実施例15 3-ニトロ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-3-アミノピリジン (564.0mg, 1.72ミリモル)、3-ニトロ安息香酸クロリド (359.1mg, 1.90ミリモル) およびピリジン (0.17ml, 2.10ミリモル) を用いて実施例3と同様の操作を行うことによって、淡黄色粉末として表題化合物を447.2mg (54.6%) 得た。

融点: 122~125°C

IR (KBr): 1664, 1648, 1598, 1536, 1478, 1380, 1348, 1320, 1300, 1290, 1274, 1228, 1206, 1166, 1146, 1136, 976, 720, 710  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.76~1.86 (4H, m), 2.04~2.20 (2H, m), 2.64 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 2.89~3.02 (3H, m), 4.08 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 7.03~7.38 (5H, m), 7.48~7.63 (2H, m), 7.95 (2H, dd,  $J=8.6, 5.3\text{Hz}$ ), 8.03~8.14 (1H, m), 8.32~8.43 (2H, m).

【0057】実施例16 N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ニコチンアミド

N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-3-アミノピリジン (247.0mg, 0.80ミリモル) をトルエン (5.0ml) に溶解し、ピリジン (0.20ml, 2.40ミリモル) およびニコチン酸クロリド塩酸塩 (171.0mg, 0.96ミリモル) を加えた。100°Cで6.5時間攪拌した後、冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、30分間攪拌した。クロロホルムで抽出し、得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去することによって、淡褐色粉末として表題化合物を253.6mg (76.6%) 得た。

融点: 145~145.5°C

IR (KBr): 2952, 1674, 1644, 1588, 1574, 1448, 1422, 1386, 1338, 1264, 1208, 1142, 1116, 974  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30~1.98 (4H, m), 2.00~2.36 (2H, m), 2.63 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 2.80~3.43 (3H, m), 4.08 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 7.00~7.30 (2H, m), 7.20~7.75 (5H, m), 7.75~8.10 (2H, m), 8.25~8.70 (4H, m).

【0058】実施例17 N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)イソニコチンアミド

N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-3-アミノピリジン (247.0mg, 0.80ミリモル)、イソニコチン酸クロリド塩酸塩 (171.0mg, 0.96ミリモル) およびピリジン (0.20ml, 2.40ミリモル) を用いて実施例16と同様の操作を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール 30:1) で精製することによって淡褐色粉末として表題化合物を243.0mg (73.5%) 得た。

融点: 153~155.5°C

IR (KBr): 2948, 1668, 1648, 1594, 1576, 1450, 1428, 1392, 1324, 1306, 1264, 1208, 1130, 1116, 974  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70~2.00 (4H, m), 2.00~2.36 (2H, m), 2.60 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 2.80~3.45 (3H, m), 4.06 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 6.96~7.30 (4H, m), 7.30~7.63 (4H, m), 7.80~8.03 (2H, m), 8.

26~8.63 (3H, m).

【0059】実施例18 4-ニトロ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンゼンスルホンアミド

N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-3-アミノピリジン(618.0mg, 2.00ミリモル)、4-ニトロベンゼンスルホン酸クロリド(90%, 591.0mg, 2.40ミリモル)、ピリジン(0.24ml, 3.00ミリモル)および4-D MAP(触媒量)を用いて実施例2と同様の操作を行うことによって淡黄色粉末として表題化合物を551.6mg(55.8%)得た。

融点: 178~180°C

IR(KBr): 2948, 1680, 1608, 1526, 1472, 1422, 1352, 1306, 1204, 1164, 1092, 1034, 976 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.60~1.93(4H, m), 1.93~2.30(2H, m), 2.51(2H, t, J=6.6Hz), 2.66~2.96(2H, m), 2.96~3.40(1H, m), 3.77(2H, t, J=6.6Hz), 7.13~7.66(6H, m), 7.66~8.03(4H, m), 8.10~8.40(2H, m), 8.40~8.66(1H, m).

【0060】実施例19 N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-4-フルオロ-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-3-アミノピリジン(1.00g, 3.24ミリモル)、4-フルオロ安息香酸クロリド(0.47ml, 3.89ミリモル)およびピリジン(0.37ml, 4.57ミリモル)を用いて実施例3と同様の操作を行うことによって白色粉末として表題化合物を980.5mg(67.4%)得た。

融点: 138~141°C

IR(KBr): 3450, 1665, 1601, 1572, 1512, 1452, 1380, 1232, 1155, 954 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.50~1.98(4H, m), 2.10~2.50(2H, m), 2.61(2H, t, J=6.8Hz), 2.90~3.40(3H, m), 4.06(2H, t, J=6.8Hz), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 7.06~7.35(3H, m), 7.35~7.70(4H, m), 7.70~8.00(2H, m), 8.15~8.40(2H, m).

【0061】実施例20 2,4-ジニトロ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

2,4-ジニトロ安息香酸(466.0mg, 2.15

ミリモル)を塩化メチレン(3.0ml)-HMPA(0.3ml)に溶解し、0°Cで塩化チオニル(0.18ml, 2.39ミリモル)を滴下して加えた。室温で2時間攪拌した後、ピリジン(0.20ml)およびN-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-3-アミノピリジン(620.3mg, 2.00ミリモル)を加えた。同温で23時間攪拌した後、10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 20:1)にて精製することによって、橙色アモルファス状粉末として表題化合物を490.4mg(48.7%)得た。

IR(KBr): 1660, 1600, 1536, 1480, 1448, 1424, 1396, 1346, 1306, 1262, 1206, 976, 748, 702 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.80~1.86(4H, m), 2.04~2.33(2H, m), 2.70(2H, t, J=5.7Hz), 2.93~3.25(3H, m), 4.10(2H, t, J=5.7Hz), 7.12~7.25(1H, m), 7.47~7.73(5H, m), 7.88~7.96(2H, m), 8.29~8.45(2H, m), 8.76(1H, br-s).

【0062】実施例21 N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペラジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ニコチンアミド

N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペラジニル]エチル}-3-アミノピリジン(374.3mg, 1.14ミリモル)、ニコチン酸クロリド塩酸塩(256.8mg, 1.39ミリモル)および4-D MAP(触媒量)を用いて実施例16と同様の操作を行うことによって、淡黄色アモルファス状粉末として表題化合物を396.8mg(80.3%)得た。

IR(KBr): 1638, 1588, 1480, 1460, 1430, 1390, 1308, 1280, 1262, 1222, 1154, 1142, 1022, 1008, 846, 758, 712 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 2.42~2.56(4H, m), 2.63(2H, t, J=6.2Hz), 3.51(4H, br-s), 4.09(2H, t, J=6.2Hz), 6.98~7.63(8H, m), 8.35~8.50(4H, m).

【0063】実施例22 N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペラジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)イソニコチンアミド

N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペラジニル]エチル}-3-アミノピリジン(270.

0mg, 0.82ミリモル)、イソニコチン酸クロリド塩酸塩(179.7mg, 1.00ミリモル)および4-DMAP(触媒量)を用いて実施例16と同様の操作を行うことによって、淡黄色アモルファス状粉末として表題化合物を248.0mg(69.8%)得た。

IR(KBr): 1634, 1604, 1590, 1510, 1480, 1460, 1434, 1306, 1280, 1264, 1224, 1154, 1010, 846, 758, 710  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.50~2.55(4H, m), 2.55~2.75(2H, m), 3.60~3.75(4H, m), 4.08(2H, t, J=6.2Hz), 4.23~4.31(1H, br-s), 6.82~7.50(8H, m), 7.94~8.06(2H, m), 8.38~8.52(2H, m).

【0064】実施例23 3,4-ジニトロ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-3-アミノピリジン(931.4mg, 3.01ミリモル)、3,4-ジニトロ安息香酸(701.4mg, 3.31ミリモル)、塩化チオニル(0.25ml, 3.31ミリモル)およびピリジン(0.60ml, 7.42ミリモル)を用いて実施例20と同様の操作を行うことによって、橙色アモルファス状粉末として表題化合物を447.2mg(54.6%)得た。

IR(KBr): 1654, 1544, 1480, 1448, 1428, 1364, 1306, 1264, 1146, 976, 844, 754, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.74~1.87(4H, m), 2.05~2.32(2H, m), 2.62(2H, t, J=6.2Hz), 2.88~3.00(2H, m), 3.14~3.30(1H, m), 4.08(2H, t, J=6.2Hz), 7.33~7.71(7H, m), 7.81~7.95(3H, m), 8.37(1H, d, J=2.2Hz), 8.50(1H, d, J=4.6Hz).

【0065】実施例24 4-アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペラジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

4-ニトロ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペラジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド(321.1mg, 0.67ミリモル)をメタノール(5.0ml)に溶解し、0℃にて濃塩酸(1.5ml)、スズ(239.9mg, 2.02ミリモル)を加えた。同温で1時間攪拌した後、室温で2時間攪拌した。反応液を10%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、セライト濾過した。クロロホルム-メタノール混合溶液(4:1)で抽出し、得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水

硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 10:1)にて精製することによって、白色アモルファス状粉末として表題化合物を237.6mg(79.2%)得た。

IR(KBr): 3348, 1628, 1604, 1514, 1478, 1460, 1436, 1370, 1294, 1222, 1178, 1154, 1140, 1008, 840, 758, 710, 598  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.41~2.51(4H, m), 2.64(2H, t, J=6.4Hz), 3.50(4H, m), 3.79(2H, br-s), 4.04(2H, t, J=6.4Hz), 6.41(2H, d, J=8.6Hz), 6.97~7.26(6H, m), 7.37(2H, dd, J=8.4, 5.5Hz), 8.36~8.39(2H, m).

【0066】実施例25 4-アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンゼンスルホンアミド

4-ニトロ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンゼンスルホンアミド(381.8mg, 0.74ミリモル)、スズ(265.3mg, 2.24ミリモル)および濃塩酸(1.7ml)を用いて実施例24と同様の操作を行うことによって、淡黄色アモルファス状粉末として表題化合物を324.8mg(91.0%)得た。

IR(KBr): 3380, 1678, 1630, 1596, 1504, 1344, 1320, 1228, 1206, 1154, 1090, 974, 832, 734, 708, 674, 602, 578, 546  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.70~1.81(4H, m), 1.98~2.26(2H, m), 2.48(2H, t, J=6.8Hz), 2.78~3.13(3H, m), 3.69(2H, t, J=6.8Hz), 4.11(2H, br-s), 6.62(2H, d, J=8.8Hz), 7.06(2H, d, J=8.6Hz), 7.21~7.60(6H, m), 7.93(2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.26~8.29(1H, m), 8.47~8.52(1H, m).

【0067】実施例26 4-アミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

4-ニトロ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミド(1.35g, 2.94ミリモル)、スズ(1.05g, 8.82ミリモル)および濃塩酸(5.0ml)を用いて実施例24と同様の操作を行い、さらに再結晶(ジクロロメタン-エーテル)にて精製することによって、白色粉末として表題化合物を1.22g(97.5

%) 得た。

融点: 177~179℃

IR (KBr): 3384, 3328, 2944, 1674, 1632, 1604, 1446, 1366, 1310, 704 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.50~1.95 (4H, m), 1.95~2.32 (2H, m), 2.63 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.80~3.37 (3H, m), 3.79 (2H, br-s), 4.03 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.41 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.95~7.26 (2H, m), 7.26~7.65 (2H, m), 7.75~8.03 (2H, m), 8.20~8.43 (2H, m).

【0068】実施例27 4-アミノ-N-(3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]プロピル)-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

4-ニトロ-N-(3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]プロピル)-N-(3-ピリジル)ベンズアミド (308.1 mg, 0.66 ミリモル)、スズ (236.4 mg, 1.99 ミリモル) および濃塩酸 (1.5 ml) を用いて実施例24と同様の操作を行い、さらに再結晶 (ジクロロメタン-エーテル) にて精製することによって、白色粉末として表題化合物を254.3 mg (88.9%) 得た。

融点: 168~171℃

IR (KBr): 3348, 1626, 1608, 1596, 1562, 1510, 1380, 1368, 1306, 1292, 1232, 1222, 1172, 1158, 814, 760 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.88 (2H, quin t., J=7.0 Hz), 2.38~2.60 (6H, m), 3.03~3.14 (4H, m), 3.79 (2H, br-s), 3.98 (2H, t, J=7.3 Hz), 6.42 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.86~6.96 (4H, m), 7.06~7.34 (4H, m), 8.35~8.38 (2H, m).

【0069】実施例28 4-アミノ-N-(3-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペラジニル]プロピル)-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

4-ニトロ-N-(3-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペラジニル]プロピル)-N-(3-ピリジル)ベンズアミド (1.36 g, 2.78 ミリモル)、スズ (990.0 mg, 8.34 ミリモル) および濃塩酸 (5.0 ml) を用いて実施例24と同様の操作を行うことによって、白色アモルファス状粉末として表題化合物を1.23 g (96%) 得た。

IR (KBr): 3428, 2952, 1672, 1654, 1606, 1596, 1504, 1450, 1358, 1308, 1277, 1200, 1170, 11

36, 1104, 852 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.50~2.20 (8H, m), 2.41 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.70~3.35 (3H, m), 3.60~4.10 (2H, m), 3.95 (2H, t, J=7.0 Hz), 6.41 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.90~7.50 (6H, m), 7.95 (2H, dd, J=8.6, 5.5 Hz), 8.10~8.45 (2H, m).

【0070】実施例29 4-アミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンゼンスルホンアミド

4-ニトロ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンゼンスルホンアミド (494.0 mg, 1.00 ミリモル)、スズ (356.1 mg, 3.00 ミリモル) および濃塩酸 (4.0 ml) を用いて実施例24と同様の操作を行い、さらに再結晶 (酢酸エチル-エーテル) にて精製することによって、淡褐色粉末として表題化合物を497.0 mg (定量的) 得た。

融点: 120~122℃

IR (KBr): 1674, 1622, 1596, 1504, 1450, 1322, 1264, 1210, 1184, 1152, 1092, 1066, 986 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.63~1.90 (4H, m), 1.90~2.36 (2H, m), 2.48 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.66~2.96 (2H, m), 2.96~3.46 (1H, m), 3.69 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.41 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.07~7.63 (5H, m), 7.63~7.97 (2H, m), 8.13~8.30 (1H, m), 8.30~8.53 (1H, m).

【0071】実施例30 4-アセチルアミノ-N-[2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル]-N-(3-ピリジル)ベンゼンスルホンアミド

4-アミノ-N-[2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル]-N-(3-ピリジル)ベンゼンスルホンアミド (159.2 mg, 0.33 ミリモル) をジクロロメタン (3.0 ml) に溶解し、0℃でピリジン (32.0 μl, 0.40 ミリモル)、無水酢酸 (37.0 μl, 0.40 ミリモル)、4-DMAP (触媒量) の順に加えた。0℃で3時間攪拌した後、室温で3.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール 20:1) にて精

製することによって、淡黄色アモルファス状粉末として表題化合物を148.3mg(85.7%)得た。

IR(KBr): 1680, 1594, 1532, 1400, 1346, 1314, 1262, 1228, 1160, 1092, 736, 708, 634, 616, 574  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.68~1.80(4H, m), 1.99~2.11(2H, m), 2.21(3H, s), 2.49(2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.78~2.90(2H, m), 3.09~3.14(1H, m), 3.71(2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.03~7.35(3H, m), 7.49~7.70(5H, m), 7.93(2H, dd,  $J=8.6, 5.5\text{Hz}$ ), 8.27(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.42(1H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ).

【0072】実施例31 4-ホルミルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド 無水酢酸(0.74ml, 7.84ミリモル)に0℃で蟻酸(0.37ml, 9.61ミリモル)を加え、60℃で2時間攪拌した後、室温に冷却し、THF(3.0ml)を加え、さらに0℃で4-アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド(1.340g, 3.00ミリモル)を加えた。同温で1時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 20:1)にて精製することによって、白色粉末として表題化合物を1.404g(98.6%)得た。

融点: 147~148℃

IR(KBr): 1680, 1642, 1598, 1528, 1480, 1426, 1408, 1376, 1306, 1262, 1224, 1204, 1178, 1156, 1140, 848, 754, 712  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.68~1.94(4H, m), 2.03~2.26(2H, m), 2.62(2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 2.90~3.18(3H, m), 4.05(2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 6.81~7.54(8H, m), 7.95(2H, dd,  $J=8.6, 5.5\text{Hz}$ ), 8.33~8.40(3H, m).

【0073】実施例32 4-バレリルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド 4-アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジ

ル)ベンズアミド(177.2mg, 0.40ミリモル)をジクロロメタン(3.0ml)に溶解し、0℃で吉草酸クロリド(0.06ml, 0.48ミリモル)およびピリジン(0.04ml, 0.49ミリモル)を加えた。室温で2日間攪拌した後、4-DMAP(触媒量)を加え、室温で1日間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 20:1)にて精製することによって、淡褐色アモルファス状粉末として表題化合物を178.8mg(84.2%)得た。

IR(KBr): 2956, 1728, 1696, 1666, 1650, 1598, 1382, 1306, 1286, 1226, 1186, 1170, 1136, 1112, 1096, 714  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.78~0.93(3H, m), 1.07~1.63(4H, m), 1.77~1.92(4H, m), 2.03~2.50(6H, m), 2.62(2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 2.90~3.02(3H, m), 4.07(2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 6.95(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.03~7.40(6H, m), 7.95(2H, dd,  $J=8.6, 5.5\text{Hz}$ ), 8.35~8.45(2H, m).

【0074】実施例33 4-メチルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド 4-ホルミルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド(304.7mg, 0.64ミリモル)をDMF(4.0ml)に溶解し、0℃で水素化ナトリウム(30.1mg, 0.75ミリモル)を加え、同温で1時間攪拌した後、ヨウ化メチル(44.0 $\mu$ l, 0.71ミリモル)を加えた。0℃で2時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 20:1)にて精製することによって、淡黄色アモルファス状粉末として4-(N-ホルミル-N-メチルアミノ)-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドを248.5mg(79.5%)得た。

IR(KBr): 1680, 1642, 1600, 1508, 1480, 1424, 1410, 1376, 1336, 1306, 1264, 1226, 1204, 1156, 1140, 1112, 974, 850, 760,

710 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.77~1.86 (4H, m), 2.04~2.20 (2H, m), 2.63 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.90~3.07 (3H, m), 3.24 (3H, s), 4.07 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13~7.36 (5H, m), 7.44 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.95 (2H, dd, J=8.6, 5.5 Hz), 8.34~8.46 (3H, m).

4-(N-ホルミル-N-メチルアミノ)-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド (241.9 mg, 0.50ミリモル) を0℃で5%塩酸メタノール溶液 (10 ml) に溶解し、室温で4時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール 20:1) にて精製することによって、淡黄色アモルファス状粉末として表題化合物を220.1 mg (95.6%) 得た。

IR (KBr): 1678, 1636, 1606, 1372, 1334, 1300, 1226, 1204, 1182, 1172, 1156, 1140, 974, 830, 760 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.66~1.86 (4H, m), 2.03~2.26 (2H, m), 2.64 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.77 (3H, s), 2.91~3.16 (3H, m), 3.96 (1H, br-s), 4.03 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.32 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.03~7.26 (5H, m), 7.49 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.95 (2H, dd, J=8.8, 5.5 Hz), 8.33~8.41 (2H, m).

【0075】実施例34 4-ジメチルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド 4-アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド (360.7 mg, 0.81ミリモル) をメタノール (7.0 ml) に溶解し、37%ホルムアルデヒド水溶液 (3.2 ml) を加えた。室温で攪拌しながら、トリフルオロ酢酸を加えてpHを約5にし、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (107.0 mg, 1.62ミリモル) を加えた。室温で15時間攪拌した後、10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥

した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール 20:1) および再結晶 (酢酸エチル-エーテル) にて精製することによって、白色粉末として表題化合物を233.8 mg (60.8%) 得た。

融点: 147~152℃

IR (KBr): 1666, 1638, 1620, 1600, 1580, 1478, 1426, 1372, 1326, 1302, 1232, 1200, 1168, 1142, 1114, 976, 812, 758 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.66~1.85 (4H, m), 2.04~2.31 (2H, m), 2.65 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.91 (6H, s), 3.00~3.97 (3H, m), 4.11 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.42 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.02~7.22 (5H, m), 7.48 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.95 (2H, dd, J=8.8, 5.5 Hz), 8.33~8.39 (2H, m).

【0076】実施例35 4-エチルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

4-ホルミルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド (310.2 mg, 0.65ミリモル)、ヨウ化エチル (0.13 ml, 1.51ミリモル) および水素化ナトリウム (32.7 mg, 0.82ミリモル) を用いて実施例33と同様の操作を行い、さらに再結晶 (酢酸エチル-エーテル) にて精製することによって、白色粉末として4-(N-エチル-N-ホルミルアミノ)-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドを301.0 mg (92.1%) 得た。

融点: 140~143℃

IR (KBr): 1676, 1648, 1598, 1478, 1424, 1378, 1350, 1318, 1300, 1288, 1254, 1224, 1208, 1142, 1114, 854 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.10 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.76~1.96 (4H, m), 2.04~2.25 (2H, m), 2.63 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.91~3.12 (3H, m), 3.80 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.07 (2H, t, J=6.2 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.13~7.37 (5H, m), 7.47~7.51 (1H, m), 7.95 (2H, dd, J=8.6, 5.5 Hz), 8.33~8.43 (3H, m).

4-(N-エチル-N-ホルミルアミノ)-N-{2-

[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド(284.8mg, 0.57ミリモル)を用いて実施例33と同様の操作を行うことによって、淡黄色アモルファス状粉末として表題化合物を222.1mg(82.1%)得た。

IR(KBr): 1674, 1642, 1602, 1528, 1480, 1422, 1362, 1328, 1298, 1266, 1228, 1202, 1182, 1170, 1156, 1112, 974, 606 cm<sup>-1</sup>.  
NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.20(3H, t, J=7.0Hz), 1.74~1.93(4H, m), 2.03~2.26(2H, m), 2.64(2H, t, J=6.6Hz), 2.91~3.21(5H, m), 4.03(2H, t, J=6.6Hz), 6.31(2H, d, J=8.6Hz), 7.03~7.26(5H, m), 7.47(1H, d, J=8.1Hz), 7.94(2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.37~8.38(2H, m).

【0077】実施例36 4-(ピロロ-1-イル)-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

4-アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド(316.3mg, 0.71ミリモル)を氷酢酸(7.0ml)に溶解し、2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン(0.10ml, 0.76ミリモル)を加えた。2時間加熱還流した後、トルエンを加えて溶媒を留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 20:1)および再結晶(酢酸エチル-エーテル)にて精製することによって、淡橙色粉末として表題化合物を197.3mg(56.0%)得た。

融点: 164~167℃

IR(KBr): 1664, 1648, 1612, 1598, 1522, 1478, 1378, 1332, 1306, 1230, 1208, 1144, 976, 838, 722 cm<sup>-1</sup>.  
NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.63~1.87(4H, m), 2.04~2.20(2H, m), 2.64(2H, t, J=6.4Hz), 2.91~3.07(3H, m), 4.08(2H, t, J=6.4Hz), 6.31(2H, t, J=2.0Hz), 7.00~7.55(10H, m), 7.95(2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.39(2H, br-d, J=2.6Hz).

【0078】実施例37 4-エトキシカルボニルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

4-アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド(164.2mg, 0.37ミリモル)をジクロロメタン(2.0ml)に溶解し、0℃でトリエチルアミン(0.31ml, 2.20ミリモル)、クロロ炭酸エチル(0.11ml, 1.12ミリモル)の順に加えた。0℃から室温で28時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 20:1)にて精製することによって、黄色アモルファス状粉末として表題化合物を123.9mg(64.6%)得た。

IR(KBr): 1730, 1680, 1642, 1598, 1530, 1480, 1426, 1410, 1376, 1310, 1262, 1224, 1180, 1156, 1140, 1062, 848, 762 cm<sup>-1</sup>.  
NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.28(3H, t, J=7.3Hz), 1.62~1.85(4H, m), 2.03~2.26(2H, m), 2.63(2H, t, J=6.4Hz), 2.90~3.17(3H, m), 4.05(2H, t, J=6.4Hz), 4.19(2H, q, J=7.3Hz), 6.56(1H, br-s), 7.08(2H, d, J=8.6Hz), 7.21~7.26(5H, m), 7.48(1H, d, J=8.8Hz), 7.95(2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.34~8.37(2H, m).

【0079】実施例38 4-(N-ホルミル-N-プロピルアミノ)-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

4-ホルミルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド(406.4mg, 0.86ミリモル)、1-ヨウ化プロピル(95μl, 0.95ミリモル)および水素化ナトリウム(40.1mg, 1.00ミリモル)を用いて実施例33と同様の操作を行うことによって、淡黄色アモルファス状粉末として表題化合物を377.6mg(84.7%)得た。

IR(KBr): 1678, 1646, 1600, 1508, 1424, 1408, 1372, 1306, 1262, 1226, 1204, 1156, 1136, 976, 850 cm<sup>-1</sup>.  
NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 0.83(3H, t, J=



7.3 Hz), 1.37~1.54 (2H, m), 1.76~1.83 (4H, m), 2.04~2.26 (2H, m), 2.63 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.90~3.18 (3H, m), 3.71 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.07 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13~7.36 (5H, m), 7.53 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.95 (2H, dd, J=8.6, 5.5 Hz), 8.35~8.42 (3H, m).

【0080】実施例39 4-プロピルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド 4-(N-ホルミル-N-プロピルアミノ)-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド (186.8 mg, 0.36ミリモル) を用いて実施例33と同様の操作を行うことによって、淡黄色アモルファス状粉末として表題化合物を174.6 mg (98.9%) 得た。

IR (KBr): 1678, 1636, 1600, 1478, 1422, 1370, 1336, 1298, 1224, 1172, 1154, 1140, 1108, 974, 832, 760, 708, 602 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.46~1.85 (6H, m), 2.03~2.25 (2H, m), 2.64 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.91~3.16 (5H, m), 4.03 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.31 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.03~7.22 (5H, m), 7.48 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.94 (2H, dd, J=8.6, 5.5 Hz), 8.32~8.38 (2H, m).

【0081】実施例40 4-アセチルアミノ-N-{3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]プロピル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド 4-アミノ-N-{3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]プロピル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド (115.7 mg, 0.27ミリモル)、無水酢酸 (40 μl, 0.42ミリモル) およびピリジン (30 μl, 0.37ミリモル) を用いて実施例30と同様の操作を行うことによって、淡黄色アモルファス状粉末として表題化合物を129.4 mg (100%) 得た。

IR (KBr): 1694, 1640, 1600, 1530, 1510, 1480, 1452, 1426, 1406, 1372, 1310, 1258, 1232, 1178, 1160, 1140, 816, 760, 710 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.88~2.06 (4H,

m), 2.13 (3H, s), 2.38~2.60 (6H, m), 3.03~3.13 (4H, m), 3.99 (2H, t, J=7.0 Hz), 6.86~6.95 (4H, m), 7.12~7.30 (6H, m), 8.32~8.40 (2H, m).

【0082】実施例41 4-ウレイド-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド 4-アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド (334.9 mg, 0.75ミリモル) を酢酸-水 (1:2) 混合溶媒 (2.7 ml) に溶解し、シアン酸カリウム (162.2 mg, 1.80ミリモル) の水溶液 (1.0 ml) を滴下して加えた。室温で1日間攪拌した後、10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を再結晶 (メタノール-酢酸エチル) により精製することによって、白色粉末として表題化合物を183.7 mg (50.0%) 得た。

融点: 191~195°C (分解)

IR (KBr): 3440, 1702, 1682, 1632, 1610, 1596, 1530, 1480, 1444, 1410, 1378, 1334, 1312, 1260, 1230, 1204, 854 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.26~1.90 (4H, m), 2.04~2.30 (2H, m), 2.63 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.89~3.19 (3H, m), 4.04 (2H, t, J=6.4 Hz), 7.04~7.23 (7H, m), 7.53 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.95 (2H, dd, J=8.6, 5.5 Hz), 8.32~8.37 (2H, m).

【0083】実施例42 4-アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシメチル]-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

4-アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド (445.1 mg, 1.00ミリモル) をエタノール (20 ml) に溶解し、-15°Cにて水素化ホウ素ナトリウム (167.4 mg, 3.98ミリモル) を加えた。同温で1.5時間攪拌した後、室温で溶媒を留去し、水を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール 10:1) にて精製することによって、白色アモルファス状粉末として表題

化合物を438.4mg(97.7%)得た。

IR(KBr): 3352, 1628, 1604, 1510, 1480, 1426, 1372, 1298, 1218, 1174, 1138, 836, 758, 708, 598 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.17~2.03(8H, m), 2.56(2H, t, J=6.6Hz), 2.74~2.99(2H, m), 3.77(2H, br-s), 3.99(2H, t, J=6.6Hz), 4.34(1H, d, J=6.6Hz), 6.40(2H, d, J=8.6Hz), 6.91~7.45(8H, m), 8.32~8.37(2H, m).

【0084】実施例43 4-アセチルアミノ-N-{3-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]プロピル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

4-アミノ-N-{3-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]プロピル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド(300.0mg, 0.68ミリモル)、無水酢酸(94μl, 1.00ミリモル)およびピリジン(89μl, 1.10ミリモル)を用いて実施例30と同様の操作を行うことによって、淡黄色粉末として表題化合物を152.5mg(45%)得た。

融点: 172~176℃

IR(KBr): 2952, 1694, 1678, 1640, 1598, 1536, 1508, 1450, 1406, 1314, 1304, 1274, 1222, 1162, 960 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.53~2.20(8H, m), 2.11(3H, s), 2.42(2H, t, J=7.0Hz), 2.71~3.26(3H, m), 3.97(2H, t, J=7.0Hz), 7.05~7.40(5H, m), 7.12(2H, dd, eac h J=8.8Hz), 7.40~7.61(1H, m), 7.95(2H, dd, J=8.8, 5.5Hz), 8.16~8.40(2H, m).

【0085】実施例44 4-(4-メチルパレリルアミノ)-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

4-メチル吉草酸(0.14ml, 1.09ミリモル)をジクロロメタン(3.0ml)に溶解し、0℃にて塩化チオニル(0.09ml, 1.26ミリモル)を滴下して加えた。室温で3時間攪拌した後、4-アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド(446.7mg, 1.00ミリモル)およびピリジン(0.10ml, 1.24ミリモル)を加えた。室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、得られた有機層を飽

和塩化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 20:1)および再結晶(酢酸エチル-エーテル)により精製することによって、白色粉末として表題化合物を341.6mg(62.7%)得た。

融点: 137~142℃

IR(KBr): 2952, 1668, 1648, 1598, 1526, 1478, 1404, 1392, 1382, 1306, 1288, 1226, 1170, 1144 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 0.91(6H, d, J=5.5Hz), 1.46~1.82(7H, m), 2.03~2.39(4H, m), 2.62(2H, t, J=6.4Hz), 2.90~3.08(3H, m), 4.05(2H, t, J=6.4Hz), 7.03~7.41(8H, m), 7.95(2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.34~8.39(2H, m).

【0086】実施例45 4-フェニルウレイド-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド  
4-アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド(446.0mg, 1.00ミリモル)を塩化メチレン(5.0ml)に溶解し、氷冷下、フェニルイソシアネート(0.16ml, 1.50ミリモル)を滴下した。室温で24時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出し、得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 20:1)および再結晶(酢酸エチル-エーテル)により精製することによって、白色粉末として表題化合物を514.4mg(91.0%)得た。

融点: 170~173℃

IR(KBr): 3360, 1712, 1678, 1620, 1598, 1536, 1500, 1442, 1408, 1310, 1232, 1204, 1182 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.55~1.95(4H, m), 1.96~2.46(2H, m), 2.63(2H, t, J=6.4Hz), 2.80~3.35(3H, m), 4.04(2H, t, J=6.4Hz), 6.86~7.60(12H, m), 8.00(2H, dd, J=8.8, 5.5Hz), 8.00~8.15(1H, m), 8.15~8.43(2H, m).

【0087】実施例46 4-アミジノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]

ル] エチル} -N-(3-ピリジル) ベンズアミド  
4-シアノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル] エチル} -N-(3-ピリジル) ベンズアミド (456.0mg, 1.00ミリモル) をエタノールに溶解し、-10℃にて塩化水素ガスを40分間導入した。同温で22時間攪拌し、さらに室温にて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を10%アンモニアメタノール溶液 (12.0m l) に溶解し、室温にて7.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムに懸濁し、ガラスフィルターにて不溶物を濾過した後、濾液を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム:メタノール 5:1) にて精製することによって、淡褐色粉末として表題化合物を151.0mg (32.0%) 得た。

融点: 200~202℃

IR (KBr): 3336, 2952, 1680, 1632, 1598, 1482, 1430, 1410, 1308, 1228, 1156, 856 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60~2.20 (4H, m), 2.20~3.70 (10H, m), 4.18 (2H, t, J=5.9Hz), 7.00~7.86 (4H, m), 7.16 (2H, dd, each J=8.6Hz), 7.64 (2H, d, J=8.6Hz), 7.98 (2H, dd, J=8.6, 5.3Hz), 8.15~8.50 (2H, m).

【0088】実施例47 4-イソプロピルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル] エチル} -N-(3-ピリジル) ベンズアミド

4-ホルミルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル] エチル} -N-(3-ピリジル) ベンズアミド (391.0mg, 0.82ミリモル)、ヨウ化イソプロピル (0.10ml, 1.00ミリモル) および水素化ナトリウム (35.8mg, 0.90ミリモル) を用いて実施例33と同様の操作を行い、さらに再結晶 (酢酸エチル-エーテル) にて精製することによって、淡褐色粉末として4-(N-ホルミル-N-イソプロピルアミノ)-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル] エチル} -N-(3-ピリジル) ベンズアミドを146.6mg (34.6%) 得た。

融点: 151~154℃

IR (KBr): 1676, 1652, 1596, 1478, 1426, 1388, 1380, 1318, 1300, 1256, 1224, 1210, 1142, 1114, 976, 852, 720 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.13 (6H, d, J=6.8Hz), 1.69~1.96 (4H, m), 2.04~2.31 (2H, m), 2.62 (2H, t, J

=6.2Hz), 2.90~3.19 (3H, m), 4.07 (2H, t, J=6.2Hz), 4.68 (1H, m), 6.93~7.36 (7H, m), 7.46~7.56 (1H, m), 7.95 (2H, dd, J=8.8, 5.5Hz), 8.37~8.42 (2H, m).

4-(N-ホルミル-N-イソプロピルアミノ)-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル] エチル} -N-(3-ピリジル) ベンズアミド (140.0mg, 0.27ミリモル) を用いて実施例33と同様の操作を行うことによって、淡黄色粉末として表題化合物を122.2mg (92.6%) 得た。

融点: 115~120℃

IR (KBr): 1680, 1638, 1604, 1430, 1362, 1340, 1320, 1296, 1286, 1272, 1222, 1210, 1182, 1170, 1138, 1114, 832, 762, 704, 600 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.15 (6H, d, J=5.5Hz), 1.66~1.85 (4H, m), 2.03~2.30 (2H, m), 2.64 (2H, t, J=6.6Hz), 2.91~3.16 (3H, m), 3.51~3.64 (2H, m), 4.02 (2H, t, J=6.6Hz), 6.29 (2H, d, J=8.6Hz), 7.03~7.22 (5H, m), 7.47 (1H, d, J=8.1Hz), 7.94 (2H, dd, J=8.8, 5.5Hz), 8.34~8.37 (2H, m).

【0089】実施例48 4-エトキシカルボニルアミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル) エチル] -N-(3-ピリジル) ベンズアミド

4-アミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル) エチル] -N-(3-ピリジル) ベンズアミド (209.1mg, 0.48ミリモル)、トリエチルアミン (0.42ml, 2.95ミリモル) およびクロロ炭酸エチル (0.14ml, 1.42ミリモル) を用いて実施例37と同様の操作を行うことによって、白色粉末として表題化合物を217.6mg (90.6%) 得た。

融点: 165~168℃

IR (KBr): 1730, 1664, 1600, 1534, 1442, 1426, 1360, 1308, 1298, 1230, 1142, 1112, 1068, 710 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.28 (3H, t, J=7.0Hz), 1.77~1.87 (4H, m), 2.04~2.30 (2H, m), 2.63 (2H, t, J=6.4Hz), 2.89~3.22 (3H, m), 4.05 (2H, t, J=6.4Hz), 4.18 (2H, q, J=7.0Hz), 6.59 (1H, br-

s), 7.11~7.63 (9H, m), 7.87~7.95 (2H, m), 8.34~8.39 (2H, m).

【0090】実施例49 4-ホルミルアミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

4-アミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミド (419.1mg, 0.98ミリモル)、蟻酸 (0.12ml, 3.10ミリモル) および無水酢酸 (0.25ml, 2.65ミリモル) を用いて実施例31と同様の操作を行うことによって、白色粉末として表題化合物を416.0mg (93.0%) 得た。

融点: 160~163℃

IR (KBr): 1698, 1676, 1648, 1602, 1534, 1446, 1424, 1406, 1390, 1368, 1308, 1254, 1134, 974, 712 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.77~1.93 (4H, m), 2.04~2.20 (2H, m), 2.63 (2H, t, J=6.6Hz), 2.89~3.02 (3H, m), 4.05 (2H, t, J=6.6Hz), 6.81~6.90 (1H, m), 7.13~7.33 (4H, m), 7.44~7.51 (4H, m), 7.87~7.95 (2H, m), 8.33~8.40 (3H, m).

【0091】実施例50 4-エチルアミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

4-ホルミルアミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミド (204.2mg, 0.45ミリモル)、ヨウ化エチル (0.10ml, 1.16ミリモル) および水素化ナトリウム (20.8mg, 0.52ミリモル) を用いて実施例33と同様の操作を行い、さらに再結晶 (酢酸エチル-エーテル) にて精製することによって、淡褐色粉末として4-(N-エチル-N-ホルミルアミノ)-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミドを198.7mg (91.1%) 得た。

融点: 124~125℃

IR (KBr): 2936, 1676, 1650, 1606, 1478, 1448, 1422, 1378, 1360, 1322, 1288, 1252, 1208, 1142, 1128, 1114, 974, 764, 718, 698 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.10 (3H, t, J=7.3Hz), 1.78~1.87 (4H, m), 2.04~2.27 (2H, m), 2.63 (2H, t, J=6.2Hz), 2.90~3.24 (3H, m),

3.79 (2H, q, J=7.3Hz), 4.07 (2H, t, J=6.2Hz), 6.98 (2H, d, J=8.6Hz), 7.14~7.57 (7H, m), 7.87~7.96 (2H, m), 8.33~8.42 (3H, m).

4-(N-エチル-N-ホルミルアミノ)-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミド (191.1mg, 0.39ミリモル) を用いて実施例33と同様の操作を行うことによって、白色粉末として表題化合物を147.9mg (83.1%) 得た。

融点: 182~183℃

IR (KBr): 1670, 1646, 1608, 1528, 1448, 1422, 1360, 1328, 1304, 1266, 1204, 1182, 1112, 972, 708 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20 (3H, t, J=7.3Hz), 1.83~1.95 (4H, m), 2.03~2.31 (2H, m), 2.64 (2H, t, J=6.6Hz), 2.90~3.20 (5H, m), 3.74 (1H, br-s), 4.02 (2H, t, J=6.6Hz), 6.31 (2H, d, J=8.6Hz), 7.08~7.16 (3H, m), 7.43~7.50 (4H, m), 7.86~7.95 (2H, m), 8.36~8.38 (2H, m).

【0092】実施例51 4-メチルアミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

4-ホルミルアミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミド (268.5mg, 0.59ミリモル)、ヨウ化メチル (0.05ml, 0.80ミリモル) および水素化ナトリウム (26.9mg, 0.67ミリモル) を用いて実施例33と同様の操作を行い、さらに塩酸メタノール溶液にて同様の処理を行うことによって、淡黄色粉末として表題化合物を132.4mg (50.7%) 得た。

融点: 189~190℃

IR (KBr): 1672, 1646, 1606, 1532, 1446, 1426, 1362, 1336, 1306, 1276, 1202, 1182, 1172, 1110, 972, 828, 712 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.76~1.86 (4H, m), 2.04~2.19 (2H, m), 2.64 (2H, t, J=6.6Hz), 2.77 (3H, d, J=5.1Hz), 2.80~3.30 (3H, m), 3.85 (1H, br-s), 4.03 (2H, t, J=6.6Hz), 6.32 (2H, d, J=8.6Hz), 7.09~7.25 (3H, m), 7.44~7.51 (4H, m), 7.86~7.95 (2H,

m), 8.33~8.37 (2H, m).

【0093】実施例52 4-アセチルアミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンゼンスルホンアミド  
4-アミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンゼンスルホンアミド(200.0mg, 0.43ミリモル)、無水酢酸(53 $\mu$ l, 0.56ミリモル)およびピリジン(53 $\mu$ l, 0.65ミリモル)を用いて実施例30と同様の操作を行うことによって、淡褐色粉末として表題化合物を170.4mg(78.3%)得た。

融点: 179~184°C

IR(KBr): 1674, 1594, 1536, 1400, 1368, 1346, 1314, 1262, 1158, 1094, 736 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.40~1.90 (4H, m), 1.90~2.26 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.48 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.65~2.95 (3H, m), 2.95~3.30 (1H, m), 3.71 (2H, t, J=6.6 Hz), 7.10~7.76 (9H, m), 7.76~7.98 (2H, m), 8.15~8.30 (1H, m), 8.40~8.56 (1H, m).

【0094】実施例53 4-メチルチオウレイド-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

4-アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド(446.8mg, 1.00ミリモル)をエタノール(10.0ml)に溶解し、メチルイソチオシアネート(190.1mg, 2.52ミリモル)のエタノール溶液(2.0ml)を滴下した。12時間加熱還流した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を再結晶(酢酸エチル-エーテル)により精製することによって、白色粉末として表題化合物を426.5mg(82.1%)得た。

融点: 147~149°C

IR(KBr): 3312, 1682, 1626, 1592, 1570, 1548, 1510, 1452, 1426, 1416, 1378, 1336, 1312, 1272, 1230, 1206, 1158, 1140, 712 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.76~1.94 (4H, m), 2.04~2.30 (2H, m), 2.61 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.90~3.14 (3H, m), 3.12 (3H, d, J=4.6 Hz), 4.06 (2H, t, J=6.2 Hz), 6.04~6.08 (1H, m), 6.97~7.13 (4H, m), 7.26~7.36 (2H, m), 7.57 (2

H, br-d, J=10.8 Hz), 7.95 (2H, dd, J=8.6, 5.5 Hz), 8.32~8.42 (2H, m).

【0095】実施例54 N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)-4-(3-ピリジルメチル)アミノ-ベンズアミド

アルゴン雰囲気下、4-アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド(446.0mg, 1.00ミリモル)をメタノール(10.0ml)に溶解し、ニコチンアルデヒド(139.0mg, 1.30ミリモル)のメタノール溶液(2.0ml)および酢酸(触媒量)を加えた。室温で2時間攪拌した後、0°Cに冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(95%, 46.3mg, 0.70ミリモル)を加え、そのまま30分間攪拌した。室温まで徐々に温度を上げ、3時間攪拌した後、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 30:1)にて精製することによって、淡黄色アモルファス状粉末として表題化合物を445.7mg(83.0%)得た。

IR(KBr): 1678, 1636, 1606, 1524, 1478, 1412, 1336, 1304, 1226, 1182, 1156, 1106, 974 cm<sup>-1</sup>.  
NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.40~2.00 (4H, m), 2.00~2.35 (2H, m), 2.63 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.80~3.30 (3H, m), 4.03 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.28 (2H, br-s), 6.36 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.95~7.33 (6H, m), 7.36~7.70 (2H, m), 7.95 (2H, dd, J=8.8, 5.5 Hz), 8.25~8.40 (2H, m), 8.40~8.63 (2H, m).

【0096】実施例55 N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-4-ニコチノイルアミノ-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

4-アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド(300.0mg, 0.67ミリモル)、ニコチン酸クロリド塩酸塩(178.0mg, 1.00ミリモル)、4-DMAP(触媒量)および溶媒としてピリジン(5.0ml)を用いて実施例16と同様の操作を行うことによって、淡褐色粉末として表題化合物を371.3mg(97.3%)得た。

融点: 210~212°C

IR (KBr): 2952, 1680, 1658, 1600, 1576, 1536, 1510, 1484, 1418, 1376, 1292, 1240, 1162, 1144, 1116, 978  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50~1.95 (4H, m), 1.95~2.33 (2H, m), 2.61 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 2.73~3.35 (4H, m), 4.04 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 7.12 (2H, dd, each  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.15~7.66 (7H, m), 7.95 (2H, dd,  $J=9.0, 5.5\text{Hz}$ ), 8.02~8.23 (1H, m), 8.23~8.50 (3H, m), 8.50~8.79 (1H, m), 8.90~9.13 (1H, m).

【0097】実施例56 4-(シアノイミノフェノキシメチル)アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

4-アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド(667.3mg, 1.49ミリモル)を1,4-ジオキサン(8.0ml)に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム(66.0mg, 1.65ミリモル)を加えた。室温で1時間攪拌した後、ジフェニルシアノカルボンイミダート(556.0mg, 2.26ミリモル)を加えた。同温で21時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を再結晶(酢酸エチル)により精製することによって、白色粉末として表題化合物を772.0mg(87.7%)得た。

融点: 186~188°C

IR (KBr): 2196, 1678, 1634, 1596, 1552, 1488, 1430, 1408, 1392, 1344, 1316, 1228, 1162, 1190, 1162, 1148  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.75~1.94 (4H, m), 2.04~2.26 (2H, m), 2.62 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 2.89~3.06 (3H, m), 4.05 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 7.03~7.58 (13H, m), 7.94 (2H, dd,  $J=8.8, 5.5\text{Hz}$ ), 8.33~8.41 (2H, m).

【0098】実施例57 4-(2-シアノグアニジン)-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

氷冷下、4-(シアノイミノフェノキシメチル)アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-

ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド(237.2mg, 0.40ミリモル)をアンモニアメタノール溶液(3.0ml)に溶解し、室温で26時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を再結晶(メタノール)により精製することによって、白色粉末として表題化合物を141.8mg(67.4%)得た。

融点: 217~218°C(分解)

IR (KBr): 3356, 2184, 1686, 1644, 1598, 1578, 1538, 1510, 1442, 1418, 1386, 1306, 1224, 1198, 1142, 714, 604  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.75~1.81 (4H, m), 2.03~2.39 (2H, m), 2.55~2.68 (2H, m), 2.89~3.06 (3H, m), 4.04 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 6.10 (2H, br-s), 7.03~7.33 (7H, m), 7.50 (1H, br-d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.95 (2H, dd,  $J=8.6, 5.5\text{Hz}$ ), 8.35~8.39 (2H, m).

【0099】実施例58 4-(2-シアノ-3,3-ジメチルグアニジン)-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

氷冷下、4-(シアノイミノフェノキシメチル)アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド(210.3mg, 0.36ミリモル)をジメチルアミン水溶液(3.0ml)に溶解した。室温で12時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 10:1)により精製することによって、白色アモルファス状粉末として表題化合物を183.6mg(94.2%)得た。

IR (KBr): 2944, 2176, 1646, 1600, 1552, 1512, 1482, 1446, 1412, 1376, 1338, 1302, 1264, 1226, 1186, 1170, 1140, 754  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.65~1.83 (4H, m), 2.03~2.18 (2H, m), 2.62 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 2.85~3.18 (3H, m), 2.85 (3H, s), 3.05 (3H, s), 4.05 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 6.61~6.80 (3H, m), 6.96 (1H, br-s), 7.13~7.30 (3H, m), 7.41~7.45 (1H, m), 7.81~7.91 (2H, m), 8.37~8.39 (2H, m).

【0100】実施例59 N-〔2-〔4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル〕エチル〕-4-イソニコチノイルアミノ-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

4-アミノ-N-〔2-〔4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル〕エチル〕-N-(3-ピリジル)ベンズアミド(300.0mg, 0.67ミリモル)、イソニコチン酸クロリド塩酸塩(178.0mg, 1.00ミリモル)および4-DMAP(触媒量)を用いて実施例55と同様の操作を行うことによって、淡褐色粉末として表題化合物を374.0mg(定量的)得た。

融点: 198~199℃

IR(KBr): 2952, 2800, 1680, 1658, 1598, 1510, 1484, 1438, 1410, 1380, 1300, 1226, 1206, 1162, 1144, 976 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.50~1.92(4H, m), 1.95~2.33(2H, m), 2.61(2H, t, J=6.4Hz), 2.76~3.30(4H, m), 4.05(2H, t, J=6.4Hz), 6.90~7.33(2H, m), 7.13(2H, dd, each J=9.0Hz), 7.33~7.56(3H, m), 7.56~7.73(2H, m), 7.96(2H, dd, J=8.8, 5.3Hz), 8.05~8.40(3H, m), 8.60~8.80(2H, m).

【0101】同様にして実施例60~87の化合物を合成した。

実施例60 4-アミノ-N-〔2-〔4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル〕エチル〕-N-(6-メトキシ-3-ピリジル)ベンズアミド

白色粉末(92.1%)、融点: 155~157℃

IR(KBr): 1680, 1628, 1600, 1490, 1438, 1396, 1378, 1306, 1280, 1250, 1224, 1204, 1172, 1156, 1140, 1018, 974, 834, 754, 602 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.65~1.95(4H, m), 2.03~2.19(2H, m), 2.61(2H, t, J=6.6Hz), 2.93~3.17(3H, m), 3.75(2H, br-s), 3.88(3H, s), 3.96(2H, t, J=6.6Hz), 6.43(2H, d, J=8.6Hz), 6.62(1H, d, J=8.8Hz), 7.03~7.22(4H, m), 7.37(2H, dd, J=8.8, 2.6Hz), 7.88(1H, d, J=2.6Hz), 7.95(2H, dd, J=8.8, 5.5Hz).

実施例61 4-アミノ-N-〔2-〔4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル〕エチル〕-N-(2-クロロ-3-ピリジル)ベンズアミド

淡橙色粉末(定量的)、融点: 149~152℃(分解)

IR(KBr): 3356, 1678, 1630, 1598, 1562, 1516, 1450, 1408, 1370, 1338, 1302, 1264, 1228, 1206, 1174, 1156, 1140, 1062, 976, 850, 836, 758, 604 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.70~1.92(4H, m), 1.96~2.24(2H, m), 2.61~2.77(2H, m), 2.80~3.26(4H, m), 4.28~4.31(1H, m), 6.

42(2H, d, J=8.6Hz), 7.03~7.22(5H, m), 7.60(1H, dd, J=7.7, 1.5 Hz), 7.94(2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.23(1H, dd, J=4.4, 1.5Hz).

【0102】実施例62 4-アミノ-N-〔2-〔4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル〕エチル〕-N-(6-クロロ-3-ピリジル)ベンズアミド

白色アモルファス状粉末(55.4%)

IR(KBr): 3356, 1678, 1632, 1600, 1460, 1390, 1364, 1296, 1264, 1224, 1204, 1172, 1156, 1138, 1108, 974, 836, 760, 602 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.77~1.86(4H, m), 2.03~2.26(2H, m), 2.61(2H, t, J=6.4Hz), 2.90~3.18(3H, m), 3.82(2H, br-s), 3.99(2H, t, J=6.4Hz), 6.44(2H, d, J=8.4Hz), 7.05~7.26(5H, m), 7.45(1H, dd, J=8.4, 2.6Hz), 7.95(2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.15(1H, d, J=2.4Hz).

実施例63 4-アミノ-N-〔2-〔4-(4-クロロベンゾイル)-1-ピペリジニル〕エチル〕-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

白色粉末(63.3%)、融点: 164~168℃

IR(KBr): 1666, 1640, 1604, 1586, 1478, 1420, 1370, 1332, 1302, 1264, 1250, 1210, 1178, 1128, 1090, 974, 836, 762, 710 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.64~1.84(4H, m), 2.02~2.18(2H, m), 2.63(2H, t, J=6.4Hz), 2.90~3.15(3H, m), 3.78(2H, br-s), 4.02(2H, t, J=6.4Hz), 6.41(2H, d, J=8.6Hz), 7.09(2H, d, J=8.6Hz), 7.14~7.19(1H, m), 7.38~7.47(2H, m), 7.85(2H, d, J=8.4Hz), 8.35(2H, br-d, J=2.6Hz).

【0103】実施例64 3-アミノ-N-〔2-〔4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル〕エチル〕-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

白色粉末(50.2%)、融点: 184~185℃

IR(KBr): 1668, 1644, 1590, 1426, 1378, 1364, 1332, 1310, 1268, 1224, 1204, 1170, 1114, 974, 866, 746, 710, 608 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.75~1.94(4H, m), 2.02~2.29(2H, m), 2.61(2H, t, J=6.4Hz), 2.89~3.18(3H, m), 3.61(2H, br-s), 4.03(2H, t, J=6.4Hz), 6.45~6.68(3H, m), 6.83~7.26(4H, m), 7.47(1H, d, J=8.4Hz), 7.95(2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.35~8.40(2H, m).

実施例65 2, 4-ジアミノ-N-〔2-(4-ベンゾイル)-1-ピペリジニル〕エチル〕-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

淡黄色アモルファス状粉末(63.3%)

IR(KBr): 3360, 1678, 1620, 1580, 1510, 1478, 1446, 1424, 1372, 1304, 1272, 1222, 1208, 1142, 974, 766, 752, 700 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.77~1.96(4H, m), 2.04~2.32(2H, m), 2.62(2H, t, J=6.4Hz), 2.92~3.22(3H, m), 3.62(2H, br-s), 4.01(2H, t, J=6.4Hz), 4.82(2H, br-s), 5.64(1H, dd, J=8.4, 1.8Hz), 5.84(1H, s), 6.52(1H, d, J=8.4Hz), 7.13~7.26(1H, m), 7.43~7.51(4H, m), 7.87~7.95(2H, m), 8.30~8.40(2

H, m).

【0104】実施例66 3, 4-ジアミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

淡橙色アモルファス状粉末(62.1%)

IR(KBr): 1678, 1626, 1578, 1516, 1478, 1446, 1424, 1372, 1308, 1262, 1220, 1206, 974, 752, 700 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.61~1.95(4H, m), 2.03~2.31(2H, m), 2.62(2H, t, J=6.4Hz), 2.90~3.51(7H, m), 4.02(2H, t, J=6.4Hz), 6.36(1H, d, J=8.1Hz), 6.48~6.59(1H, m), 6.88(1H, s), 7.16(1H, dd, J=8.1, 4.8Hz), 7.26(1H, s), 7.43~7.51(3H, m), 7.87~7.95(2H, m), 8.37~8.38(2H, m).

実施例67 4-アセチルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(6-メトキシ-3-ピリジル)ベンズアミド

淡黄色アモルファス状粉末(99.9%)

IR(KBr): 1678, 1628, 1598, 1530, 1492, 1444, 1408, 1372, 1312, 1280, 1254, 1226, 1204, 1176, 1156, 974, 850, 836, 756 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.77~1.85(4H, m), 2.03~2.13(2H, m), 2.13(3H, s), 2.60(2H, t, J=6.4Hz), 2.92~3.08(3H, m), 3.87(3H, s), 3.98(2H, t, J=6.4Hz), 6.61(2H, d, J=8.6Hz), 7.03~7.42(7H, m), 7.85(1H, s), 7.95(2H, dd, J=8.6, 5.5Hz).

【0105】実施例68 4-アセチルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(2-クロロ-3-ピリジル)ベンズアミド

淡黄色アモルファス状粉末(定量的)

IR(KBr): 1680, 1648, 1598, 1530, 1450, 1408, 1372, 1310, 1260, 1228, 1206, 1156, 1142, 976, 850, 748 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70~1.74(4H, m), 1.97~2.41(2H, m), 2.13(3H, s), 2.50~2.83(3H, m), 2.94~3.26(3H, m), 3.55~3.69(1H, m), 4.34~4.42(1H, m), 7.03~7.40(7H, m), 7.63(1H, dd, J=7.7, 1.5Hz), 7.94(2H, dd, J=8.8, 5.5Hz), 8.23(1H, dd, J=4.4, 1.5Hz).

実施例69 4-アセチルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(6-クロロ-3-ピリジル)ベンズアミド

淡黄色アモルファス状粉末(88.5%)

IR(KBr): 1680, 1644, 1596, 1530, 1460, 1406, 1370, 1310, 1260, 1226, 1204, 1140, 1110, 850, 760 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.66~1.83(4H, m), 2.04~2.31(2H, m), 2.14(3H, s), 2.60(2H, t, J=6.2Hz), 2.89~3.19(3H, m), 4.01(2H, t, J=6.2Hz), 7.08(2H, dd, each J=8.8Hz), 7.15~7.34(4H, m), 7.47(2H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 7.95(2H, dd, J=8.8, 5.5Hz), 8.13(1H, d, J=2.4Hz).

【0106】実施例70 4-メタンシルホニルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズ

アミド

淡黄色アモルファス状粉末(100%)

IR(KBr): 2944, 1680, 1644, 1598, 1510, 1480, 1446, 1426, 1378, 1336, 1304, 1264, 1226, 1206, 1154, 974, 850, 758, 516 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.54~1.94(4H, m), 2.04~2.26(2H, m), 2.63(2H, t, J=6.2Hz), 2.95(3H, s), 3.02~3.18(3H, m), 4.06(2H, t, J=6.2Hz), 6.94~7.29(7H, m), 7.54(1H, d, J=8.1Hz), 7.95(2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.31~8.42(2H, m).

実施例71 4-アセチルアミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

白色粉末(91%)、融点: 216~218°C

IR(KBr): 2952, 1696, 1672, 1648, 1600, 1538, 1448, 1404, 1370, 1312, 1262, 1112, 974 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53~1.95(4H, m), 1.95~2.33(2H, m), 2.11(3H, s), 2.61(2H, t, J=6.4Hz), 2.75~3.40(3H, m), 4.04(2H, t, J=6.4Hz), 7.04~7.68(9H, m), 7.75~8.00(2H, m), 8.20~8.40(2H, m).

【0107】実施例72 4-エタンシルホニルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

淡褐色粉末(34.8%)、融点: 179~182°C

IR(KBr): 1674, 1642, 1598, 1478, 1426, 1364, 1326, 1308, 1266, 1232, 1206, 1154, 1112, 900, 862, 850, 770, 712, 606 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30(3H, t, J=7.3Hz), 1.76~1.82(4H, m), 2.03~2.26(2H, m), 2.62(2H, t, J=6.4Hz), 2.90~3.19(3H, m), 3.07(2H, q, J=7.3Hz), 4.05(2H, t, J=6.4Hz), 6.93~7.22(7H, m), 7.52(1H, d, J=8.1Hz), 7.95(2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.32~8.41(2H, m).

実施例73 4-トリフルオロアセチルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

淡黄色粉末(81.2%)、融点: 181~183°C

IR(KBr): 1740, 1676, 1658, 1608, 1596, 1412, 1360, 1324, 1288, 1256, 1230, 1204, 1192, 1156, 1142, 1114, 1078, 976 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.76~1.82(4H, m), 2.04~2.30(2H, m), 2.62(2H, t, J=6.4Hz), 2.89~3.18(3H, m), 4.06(2H, t, J=6.4Hz), 7.08(2H, dd, each J=8.8Hz), 7.22~7.56(6H, m), 7.95(2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.18(1H, br-s), 8.32~8.41(2H, m).

【0108】実施例74 4-アセチルアミノ-N-{2-[4-(4-クロロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

淡黄色粉末(98.3%)、融点: 198~201°C(分解)

IR(KBr): 1680, 1640, 1596, 1530, 1480, 1426, 1402, 1372, 1310, 1260, 1206, 1176, 1140, 1090, 976, 846, 754, 710 $\text{cm}^{-1}$ .



NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.75~1.85(4H, m), 2.03~2.32(2H, m), 2.12(3H, s), 2.62(2H, t, J=6.4Hz), 2.89~3.06(3H, m), 4.05(2H, t, J=6.4Hz), 7.11~7.47(8H, m), 7.86(2H, d, J=8.6Hz), 8.33~8.39(2H, m).

実施例75 4-オクタノイルアミノ-N-[2-(4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

白色粉末(84.1%)、融点: 146~147°C

IR(KBr): 2952, 2928, 1738, 1690, 1676, 1646, 1600, 1536, 1372, 1326, 1308, 1248, 1228, 1204 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.81~1.00(3H, m), 1.17~1.28(8H, m), 1.55~1.67(2H, m), 1.75~1.95(4H, m), 2.07~2.38(4H, m), 2.62(2H, t, J=6.2Hz), 2.89~3.07(3H, m), 4.05(2H, t, J=6.2Hz), 7.03~7.41(8H, m), 7.94(2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.33~8.38(2H, m).

【0109】実施例76 4-ノナノイルアミノ-N-[2-(4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

白色粉末(78.7%)、融点: 144~147°C

IR(KBr): 2928, 1736, 1688, 1674, 1646, 1598, 1536, 1510, 1388, 1370, 1326, 1304, 1248, 1228, 1202, 1158, 1114, 974, 844, 832 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.87~0.92(3H, m), 1.13~1.27(12H, m), 1.75~1.82(4H, m), 2.14~2.30(4H, m), 2.62(2H, t, J=6.2Hz), 2.90~3.07(3H, m), 4.05(2H, t, J=6.2Hz), 7.03~7.31(7H, m), 7.41~7.52(1H, m), 7.95(2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.34~8.39(2H, m).

実施例77 3-アセチルアミノ-N-[2-(4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

白色粉末(90.2%)、融点: 170~172°C

IR(KBr): 1674, 1650, 1594, 1552, 1424, 1410, 1368, 1322, 1264, 1228, 1204, 1158, 1116, 972, 718 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.76~1.84(4H, m), 2.04~2.13(2H, m), 2.13(3H, s), 2.59(2H, t, J=6.4Hz), 2.90~3.02(3H, m), 4.05(2H, t, J=6.4Hz), 6.94~7.54(10H, m), 7.95(2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.35~8.38(2H, m).

【0110】実施例78 4-ベンゾイルアミノ-N-[2-(4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

淡褐色粉末(70.6%)、融点: 162~166°C

IR(KBr): 1672, 1634, 1598, 1478, 1402, 1378, 1306, 1244, 1228, 1206, 976, 840, 702 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.66~1.83(4H, m), 2.04~2.18(2H, m), 2.64(2H, t, J=6.2Hz), 2.91~3.02(3H, m), 4.06(2H, t, J=6.2Hz), 7.03~7.33(4H, m), 7.46~7.87(3H, m), 7.95(2H, dd, J=8.6, 5.5 Hz), 8.36~8.39(2H, m).

実施例79 4-バレリルアミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

褐色アモルファス状粉末(71.9%)

IR(KBr): 2960, 2940, 1728, 1704, 1668, 1648, 1428, 1394, 1382, 1314, 1264, 1180, 1136, 1114, 1100, 1088, 698 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.78~0.98(3H, m), 1.08~1.75(8H, m), 2.04~2.28(2H, m), 2.35~2.50(2H, m), 2.63(2H, t, J=6.4Hz), 2.90~3.02(3H, m), 4.08(2H, t, J=6.4Hz), 6.95(2H, d, J=8.1Hz), 7.14~7.56(7H, m), 7.87~7.96(2H, m), 8.37~8.45(2H, m).

【0111】実施例80 4-エタンスルホニルアミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

淡橙色アモルファス状粉末(69.3%)

IR(KBr): 1680, 1644, 1608, 1480, 1448, 1428, 1378, 1336, 1304, 1264, 1226, 1146, 974, 920, 760, 702 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.26(3H, t, J=7.3Hz), 1.77~1.87(4H, m), 2.04~2.20(2H, m), 2.62(2H, t, J=6.4Hz), 2.89~3.20(5H, m), 4.05(2H, t, J=6.4Hz), 6.98(2H, d, J=8.6Hz), 7.51~7.56(3H, m), 7.51~7.56(3, m), 7.86~7.95(2H, m), 8.31~8.41(2H, m).

実施例81 4-ベンゾイルアミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

白色粉末(85.9%)、融点: 172~173°C

IR(KBr): 1672, 1640, 1594, 1580, 1522, 1430, 1402, 1378, 1320, 1302, 1264, 1246, 1190, 976, 700 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.77~1.86(4H, m), 2.04~2.31(2H, m), 2.63(2H, t, J=6.4Hz), 2.90~3.22(3H, m), 4.06(2H, t, J=6.4Hz), 7.25~7.32(3H, m), 7.46~7.51(8H, m), 7.77~7.95(5H, m), 8.36~8.39(2H, m).

【0112】実施例82 4-メタンスルホニルアミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

白色粉末(87.7%)、融点: 213~215°C(分解)

IR(KBr): 1674, 1644, 1610, 1478, 1450, 1428, 1378, 1364, 1326, 1308, 1298, 1266, 1224, 1156, 1140, 972, 960, 758, 708, 530 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.51~1.94(4H, m), 2.03~2.30(2H, m), 2.62(2H, t, J=6.4Hz), 2.95(3H, s), 2.95~3.22(3H, m), 4.05(2H, t, J=6.4Hz), 6.98(2H, d, J=8.6Hz), 7.15~7.28(3H, m), 7.38~7.56(4H, m), 7.86~7.95(2H, m), 8.31~8.41(2H, m).

実施例83 4-プロピオニルアミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

淡黄色粉末、(89.4%)、融点: 165~167 °C

IR(KBr): 1668, 1648, 1600, 1530, 1428, 1404, 1376, 1306, 1264, 1248, 1208, 1176, 1114, 976, 716, 698 cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.20(3H, t, J=7.7Hz), 1.77~1.95(4H, m), 2.04~2.22(2H, m), 2.11(2H, q, J=7.7Hz), 2.63(2H, t, J=6.4Hz), 2.89~3.22(3H, m), 4.05(2H, t, J=6.4Hz), 7.11~7.1

6(5H, m), 7.32~7.51(4H, m), 7.87~7.95(2H, m), 8.34~8.38(2H, m).

【0113】実施例84 4-ブチルアミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

白色粉末(90.4%)、融点:160~161°C

IR(KBr):1668, 1646, 1600, 1536, 1478, 1428, 1400, 1390, 1376, 1320, 1302, 1280, 1254, 1178, 1140, 1112, 976, 720, 694  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :0.97(3H, t, J=7.3Hz), 1.62~1.83(6H, m), 2.03~2.37(4H, m), 2.62(2H, t, J=6.4Hz), 2.89~3.22(3H, m), 4.04(2H, t, J=6.4Hz), 7.12~7.25(5H, m), 7.31~7.51(4H, m), 7.86~7.95(2H, m), 8.33~8.38(2H, m).

実施例85 4-(4-フルオロベンゾイルアミノ)-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

白色粉末(97.2%)、融点:200~201°C(分解)

IR(KBr):1674, 1632, 1600, 1580, 1530, 1514, 1504, 1444, 1432, 1400, 1378, 1324, 1310, 1248, 1230, 1172, 840, 758, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :1.63~1.99(4H, m), 2.04~2.27(2H, m), 2.63(2H, t, J=6.4Hz), 2.90~3.22(3H, m), 4.06(2H, t, J=6.4Hz), 7.05~7.32(5H, m), 7.44~7.52(5H, m), 7.77~7.95(5H, m), 8.35~8.40(2H, m).

【0114】実施例86 4-ベンゼンスルホンアミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

桃色アモルファス状粉末(81.4%)

IR(KBr):1680, 1644, 1598, 1448, 1378, 1336, 1306, 1226, 1160, 1090, 850, 752, 712, 688, 584, 566  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :1.75~1.92(4H, m), 2.01~2.24(2H, m), 2.60(2H, t, J=6.4Hz), 2.88~3.17(3H, m), 4.02(2H, t, J=6.4Hz), 6.86(2H, d, J=8.6Hz), 7.03~7.19(5H, m), 7.40~7.72(6H, m), 7.94(2H, dd, J=8.6, 5.7Hz), 8.27(1H, d, J=2.2Hz), 8.38(1H, dd, J=4.5, 1.1Hz).

実施例87 3,4-ジアセチルアミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミド

白色粉末(80.5%)、融点:184~187°C

IR(KBr):1676, 1636, 1598, 1578, 1522, 1478, 1446, 1422, 1398, 1370, 1316, 1294, 1280, 1262, 1240, 1138, 974, 712, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :1.75~1.96(4H, m), 2.13(6H, s), 2.13~2.28(2H, m), 2.56(2H, t, J=5.7Hz), 2.85~3.23(3H, m), 4.02(2H, t, J=5.7Hz), 6.88(1H, br-d, J=7.9Hz), 7.13~7.18(1H, m), 7.38~7.57(4H, m), 7.87~7.95(2H, m), 8.36~8.40(3H, m), 8.56~8.65(1H, m).

【0115】実施例88 4-アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペラジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル

酸塩

4-アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペラジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド(223.6mg, 0.50ミリモル)をメタノール(2ml)に溶解し、フマル酸(29.6mg, 0.25ミリモル)のメタノール溶液(2ml)を加えた。0°Cで30分間攪拌した後、メタノールを留去し、エーテル(5ml)を加えて固化させた後に沈殿を濾取し、淡黄色粉末として表題化合物を186.6mg(73.8%)得た。

融点:85~89°C

IR(KBr):1704, 1634, 1604, 1514, 1478, 1434, 1374, 1294, 1224, 1178, 1138, 1104, 1044, 1008, 976, 842, 808, 760, 702, 632, 598  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ :2.42~2.52(4H, m), 2.64(2H, t, J=6.6Hz), 3.42~3.51(4H, m), 4.04(2H, t, J=6.6Hz), 6.42(2H, d, J=8.6Hz), 6.83(1H, s), 6.98~7.28(6H, m), 7.37(2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.34~8.37(2H, m).

【0116】実施例89 4-アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンゼンスルホンアミドヘミフマル酸塩

4-アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンゼンスルホンアミド(155.1mg, 0.32ミリモル)およびフマル酸(19.0mg, 0.16ミリモル)を用いて実施例88と同様の操作を行うことによって、淡褐色粉末として表題化合物を119.9mg(69.3%)得た。

融点:155~159°C

IR(KBr):1678, 1598, 1422, 1310, 1230, 1160, 1106, 1082, 832, 740, 706, 580  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ :1.76~1.85(4H, m), 2.56~2.29(2H, m), 2.53(2H, t, J=7.3Hz), 2.80~3.00(3H, m), 3.40(2H, s), 3.71(2H, t, J=7.3Hz), 6.63(2H, d, J=8.7Hz), 6.81(1H, s), 7.03~7.58(6H, m), 7.94(2H, dd, J=8.8, 5.5Hz), 8.27(1H, d, J=2.2Hz), 8.49(1H, d, J=4.7Hz).

【0117】実施例90 4-アセチルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリ

ジニル] エチル} -N-(3-ピリジル) ベンゼンスルホンアミドヘミフマル酸塩

4-アセチルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル] エチル} -N-(3-ピリジル) ベンゼンスルホンアミド (136.8mg, 0.26ミリモル) およびフマル酸 (15.4mg, 0.13ミリモル) を用いて実施例88と同様の操作を行うことによって、淡褐色粉末として表題化合物を115.5mg (76.2%) 得た。

融点: 125~129℃

IR (KBr): 1686, 1592, 1534, 1402, 1350, 1314, 1262, 1228, 1182, 1160, 1090, 736, 634, 616, 574 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.62~1.86 (4H, m), 2.04~2.12 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.55 (2H, t, J=6.8Hz), 2.83~3.30 (3H, m), 3.74 (2H, t, J=6.8Hz), 6.80 (1H, s), 7.09 (2H, dd, each J=8.6Hz), 7.23~7.38 (2H, m), 7.48~7.75 (4H, m), 7.93 (2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.23~8.25 (1H, m), 8.47~8.52 (1H, m).

【0118】実施例91 N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル] エチル} -N-(3-ピリジル) ニコチンアミドヘミフマル酸塩

N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル] エチル} -N-(3-ピリジル) ニコチンアミド (229.0mg, 0.53ミリモル) およびフマル酸 (31.0mg, 0.26ミリモル) を用いて実施例88と同様の操作を行うことによって、白色粉末として表題化合物を151.1mg (58.1%) 得た。

融点: 182~187℃ (分解)

IR (KBr): 1716, 1672, 1658, 1598, 1478, 1434, 1414, 1378, 1356, 1310, 1232, 1208, 1178, 1162, 1128, 1022, 952, 636 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.68~1.92 (4H, m), 2.17~2.40 (2H, m), 2.72 (2H, t, J=6.4Hz), 2.96~3.41 (3H, m), 4.12 (2H, t, J=6.4Hz), 6.80 (1H, s), 7.04~7.33 (5H, m), 7.54~7.67 (2H, m), 7.95 (2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.32~8.49 (3H, m).

【0119】実施例92 N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル] エチル} -N-(3-ピリジル) イソニコチンアミドヘミフマル酸塩

N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピ

ペリジニル] エチル} -N-(3-ピリジル) イソニコチンアミド (267.9mg, 0.62ミリモル) およびフマル酸 (36.3mg, 0.31ミリモル) を用いて実施例88と同様の操作を行うことによって、白色粉末として表題化合物を279.2mg (91.8%) 得た。

融点: 150~155℃

IR (KBr): 1666, 1598, 1574, 1482, 1406, 1390, 1336, 1320, 1306, 1246, 1228, 1208, 1166, 1144, 1116, 974, 834, 606 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.66~1.88 (4H, m), 2.08~2.33 (2H, m), 2.63 (2H, t, J=6.4Hz), 2.91~3.40 (3H, m), 4.08 (2H, t, J=6.4Hz), 6.81 (1H, s), 7.05~7.30 (5H, m), 7.55 (1H, d, J=8.4Hz), 7.95 (2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.36~8.50 (4H, m).

【0120】実施例93 4-アミノ-N-{3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル] プロピル} -N-(3-ピリジル) ベンズアミドヘミフマル酸塩

4-アミノ-N-{3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル] プロピル} -N-(3-ピリジル) ベンズアミド (120.3mg, 0.28ミリモル) およびフマル酸 (16.5mg, 0.14ミリモル) を用いて実施例88と同様の操作を行うことによって、淡黄色粉末として表題化合物を124.4mg (90.4%) 得た。

融点: 161~167℃

IR (KBr): 1642, 1626, 1608, 1510, 1430, 1380, 1368, 1308, 1248, 1232, 1174, 1132, 832, 816, 760, 712 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.86~2.03 (2H, m), 2.54~2.78 (8H, m), 3.12~3.21 (4H, m), 3.97 (2H, t, J=7.0Hz), 6.43 (2H, d, J=8.6Hz), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 6.93~7.30 (5H, m), 7.42 (1H, d, J=1.8Hz), 8.32~8.37 (2H, m).

【0121】実施例94 4-アセチルアミノ-N-{3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル] プロピル} -N-(3-ピリジル) ベンズアミドヘミフマル酸塩

4-アセチルアミノ-N-{3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル] プロピル} -N-(3-ピリジル) ベンズアミド (121.8mg, 0.26

ミリモル) およびフマル酸 (15.0 mg, 0.13ミリモル) を用いて実施例88と同様の操作を行うことによって、淡橙色粉末として表題化合物を112.2 mg (80.9%) 得た。

融点: 94~99℃

IR (KBr): 1694, 1642, 1598, 1530, 1510, 1480, 1426, 1404, 1372, 1310, 1260, 1228, 1176, 828, 760, 708 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.93~2.10 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.56~2.79 (6H, m), 3.11~3.16 (4H, m), 3.98 (2H, t, J=7.0 Hz), 6.76 (1H, s), 6.88~6.97 (4H, m), 7.15~7.43 (6H, m), 8.28~8.38 (2H, m).

【0122】実施例95 4-ニトロ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド二塩酸塩

4-ニトロ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド (200.0 mg, 0.43ミリモル) をメタノール (5.0 ml) に溶解し、0℃にて塩酸エーテル溶液 (3.0 ml) を滴下した。同温で30分間攪拌した後、減圧下溶媒を留去し、淡桃色アモルファス状粉末 (吸湿性) として表題化合物を380.0 mg (97.2%) 得た。

IR (KBr): 3424, 2632, 1674, 1599, 1521, 1410, 1350, 1308, 1227, 1155, 852, 684 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.07~2.70 (2H, m), 1.87~2.43 (3H, m), 3.00~4.25 (6H, m), 4.62~4.88 (2H, m), 7.00~7.39 (2H, m), 7.51~8.24 (1H, m), 7.75 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.98 (2H, dd, J=9.0, 6.0 Hz), 8.13 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.32~8.90 (2H, m), 9.30~9.66 (1H, m).

【0123】実施例96 4-アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシメチル]-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

4-アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシメチル]-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド (398.4 mg, 0.89ミリモル) およびフマル酸 (52.1 mg, 0.44ミリモル) を用いて実施例88と同様の操作を行うことによって、淡黄色アモルファス状粉末として表題化合物を412.4 mg (91.5%) 得た。

IR (KBr): 3352, 1634, 1604, 1510, 1480, 1426, 1376, 1298, 1218, 1178, 836, 762 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.34~1.57 (4H, m), 1.95~2.39 (4H, m), 2.89 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.11~3.36 (2H, m), 4.12 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.32~4.36 (1H, m), 6.41 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.71 (1H, s), 6.91~7.33 (7H, m), 7.45~7.54 (1H, m), 8.25~8.35 (2H, m).

【0124】実施例97 4-アミノ-N-{3-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]プロピル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

4-アミノ-N-{3-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]プロピル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド (200.0 mg, 0.43ミリモル) およびフマル酸 (25.5 mg, 0.22ミリモル) を用いて実施例88と同様の操作を行うことによって、淡黄色アモルファス状粉末として表題化合物を186.0 mg (83%) 得た。

IR (KBr): 1678, 1628, 1600, 1376, 1306, 1224, 1180, 1158, 842 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.80~2.26 (6H, m), 2.50~3.00 (3H, m), 3.00~3.55 (4H, m), 3.95 (2H, t, J=7.0 Hz), 6.42 (2H, t, J=8.6 Hz), 6.72 (1H, s), 6.93~7.35 (5H, m), 7.35~7.56 (1H, m), 7.95 (2H, dd, J=8.8, 5.5 Hz), 8.16~8.40 (2H, m).

【0125】実施例98 4-アセチルアミノ-N-{3-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]プロピル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

4-アセチルアミノ-N-{3-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]プロピル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミド (144.5 mg, 0.29ミリモル) およびフマル酸 (17.4 mg, 0.15ミリモル) を用いて実施例88と同様の操作を行うことによって、淡褐色粉末として表題化合物を152.0 mg (94%) 得た。

融点: 180~185℃

IR (KBr): 1680, 1640, 1598, 1528, 1480, 1426, 1406, 1376, 1314, 1224, 1160 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.75~2.2

0 (6H, m), 2.09 (3H, s), 2.36~2.90 (3H, m), 2.95~3.56 (4H, m), 3.97 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 6.74 (1H, s), 7.00~7.60 (6H, m), 7.15 (2H, dd, each  $J=8.8$  Hz), 7.96 (2H, dd,  $J=8.8, 5.5$  Hz), 8.16~8.40 (2H, m).

【0126】実施例99 4-アミノ-N-[2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミドフマル酸塩  
4-アミノ-N-[2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミド (154.8mg, 0.37ミリモル) およびフマル酸 (43.4mg, 0.37ミリモル) を用いて実施例88と同様の操作を行うことによって、淡黄色粉末として表題化合物を192.1mg (96.9%) 得た。

融点: 178~180°C

IR (KBr): 1706, 1642, 1608, 1578, 1512, 1480, 1452, 1428, 1372, 1306, 1248, 1198, 1172, 1130, 980, 826, 692, 628  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.74~2.80 (6H, m), 3.03~3.38 (4H, m), 4.10 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 6.42 (2H,  $J=8.6$  Hz), 6.80 (2H, s), 6.87~7.24 (7H, m), 7.49 (1H, brd,  $J=8.1$  Hz), 8.33~8.36 (2H, m).

【0127】実施例100 4-アセチルアミノ-N-[2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

4-アセチルアミノ-N-[2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミド (96.6mg, 0.21ミリモル) およびフマル酸 (24.6mg, 0.21ミリモル) を用いて実施例88と同様の操作を行うことによって、白色粉末として表題化合物を105.8mg (97.0%) 得た。

融点: 232~235°C (分解)

IR (KBr): 1688, 1648, 1510, 1424, 1406, 1392, 1374, 1336, 1310, 1262, 1232, 1218, 1176, 1160, 1140, 832  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.10 (3H, s), 2.59~2.73 (6H, m), 3.00~3.11 (4H, m), 4.09 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.82 (1H, s), 6.87~7.00 (3H, m), 7.14~7.44 (7H, m), 8.

31~8.36 (2H, m).

【0128】実施例101 N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ニコチンアミドヘミフマル酸塩

N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ニコチンアミド (150.0mg, 0.36ミリモル) およびフマル酸 (20.9mg, 0.18ミリモル) を用いて実施例88と同様の操作を行うことによって、白色粉末として表題化合物を150.1mg (88.3%) 得た。

融点: 147~151°C

IR (KBr): 1672, 1644, 1588, 1482, 1422, 1336, 1306, 1264, 1210, 1176, 1132, 1116, 984  $\text{cm}^{-1}$ .  
NMR ( $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.50~2.03 (4H, m), 2.10~2.48 (2H, m), 2.72 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 2.86~3.46 (3H, m), 4.12 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 6.79 (1H, s), 7.02~7.35 (3H, m), 7.35~7.70 (4H, m), 7.70~ (2H, m), 8.20~8.50 (4H, m).

【0129】実施例102 N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)イソニコチンアミドヘミフマル酸塩

N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)イソニコチンアミド (150.0mg, 0.36ミリモル) およびフマル酸 (20.9mg, 0.18ミリモル) を用いて実施例88と同様の操作を行うことによって、白色粉末として表題化合物を150.7mg (88.3%) 得た。

融点: 155~157°C

IR (KBr): 1668, 1596, 1578, 1552, 1482, 1450, 1392, 1306, 1262, 1206, 1116, 956  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.60~2.05 (4H, m), 2.13~2.50 (2H, m), 2.72 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 2.80~3.50 (3H, m), 4.11 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 6.79 (1H, s), 7.00~7.20 (2H, m), 7.20~7.35 (1H, m), 7.35~7.68 (4H, m), 7.70~8.00 (2H, m), 8.23~8.53 (4H, m).

【0130】実施例103 4-アミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンゼンスルホンアミドマレイン酸塩

4-アミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンゼンスルホンアミド (150.0mg, 0.32ミリモル) をメタノール (3.0ml) に溶解し、マレイン酸 (37.

1 mg, 0.32ミリモル)を加え、加熱して溶解させた。冷却し、さらにエーテルを加えて析出した結晶を濾過することによって、淡褐色粉末として表題化合物を173.6mg(93.5%)得た。

融点: 215~217.5℃

IR (KBr): 3440, 3368, 1680, 1622, 1596, 1480, 1448, 1350, 1310, 1150, 1084, 864 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.50~2.12 (4H, m), 2.70~3.70 (7H, m), 3.87 (2H, t, J=5.5Hz), 6.05 (2H, s), 6.60 (2H, d, J=7.7Hz), 7.18 (2H, d, J=7.7Hz), 7.16~7.70 (4H, m), 7.80~8.08 (2H, m), 8.10~8.26 (1H, m), 8.26~8.58 (2H, m).

【0131】実施例104 4-アセチルアミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンゼンスルホンアミドヘミフマル酸塩

4-アセチルアミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンゼンスルホンアミド(100.0mg, 0.20ミリモル)およびフマル酸(11.6mg, 0.10ミリモル)を用いて実施例88と同様の操作を行うことによって、淡褐色粉末として表題化合物を104.5mg(92.6%)得た。

融点: 148~151℃

IR (KBr): 1676, 1594, 1534, 1448, 1422, 1348, 1314, 1264, 1228, 1160, 1094 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.50~1.93 (4H, m), 1.95~2.30 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.56 (2H, t, J=6.6Hz), 2.65~2.90 (3H, m), 3.40~3.90 (2H, m), 6.77 (1H, s), 7.10~7.60 (7H, m), 7.60~8.00 (4H, m), 8.20~8.35 (1H, m), 8.40~8.55 (1H, m).

【0132】実施例105 N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペラジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ニコチンアミドヘミフマル酸塩

N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペラジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ニコチンアミド(381.1mg, 0.88ミリモル)およびフマル酸(103.2mg, 0.88ミリモル)を用いて実施例88と同様の操作を行うことによって、淡黄色アモルファス状粉末として表題化合物を326.2mg(75.4%)得た。

IR (KBr): 1710, 1644, 1606, 15

10, 1480, 1430, 1390, 1290, 1262, 1158, 1100, 1024, 1008, 980, 846, 812, 758, 734, 708, 632 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 2.45~2.72 (6H, m), 3.43~3.53 (4H, m), 4.10 (2H, t, J=6.4Hz), 6.81 (1H, s), 7.00~7.67 (8H, m), 8.38~8.44 (4H, m).

【0133】実施例106 N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペラジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)イソニコチンアミドフマル酸塩

N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペラジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)イソニコチンアミド(239.3mg, 0.55ミリモル)およびフマル酸(64.8mg, 0.55ミリモル)を用いて実施例88と同様の操作を行うことによって、淡黄色アモルファス状粉末として表題化合物を261.8mg(86.6%)得た。

IR (KBr): 1708, 1636, 1464, 1434, 1394, 1282, 1224, 1156, 982, 846, 758, 646 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 2.47~2.62 (4H, m), 2.68 (2H, t, J=6.2Hz), 3.15~3.27 (1H, m), 3.59~3.63 (4H, m), 4.08 (1H, t, J=6.2Hz), 6.80 (2H, s), 6.84~7.19 (5H, m), 7.25~7.50 (3H, m), 7.94 (1H, d, J=4.4Hz), 8.06 (1H, d, J=2.4Hz), 8.36~8.52 (2H, m).

【0134】実施例107 4-アミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミドマレイン酸塩

4-アミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミド(3.00g, 7.00ミリモル)をエタノール(10.0ml)に溶解し、室温にてマレイン酸(812.0mg, 7.00ミリモル)のエタノール溶液(20.0ml)を加え、攪拌した。溶媒を留去し、析出した結晶を濾取し、これをエーテルで洗浄した。これをさらにエタノール-水の混合溶媒より再結晶することによって、無色粉末として表題化合物を2.475g(65%)得た。

融点: 174~175℃

IR (KBr): 1680, 1634, 1606, 1580, 1518, 1480, 1448, 1384, 1360, 1314, 1232, 1186, 864 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.90~2.35 (4H, m), 2.92~3.80 (9H,

m), 4.27 (2H, t, J=6.8 Hz), 6.24 (2H, s), 6.41 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.07 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.15~7.66 (5H, m), 7.75~8.03 (2H, m), 8.16~8.45 (2H, m).

【0135】同様に実施例108~165の化合物を合成した。

実施例108 4-アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(6-メトキシ-3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

淡橙色粉末(85.9%)、融点: 95~104°C

IR(KBr): 1680, 1630, 1600, 1492, 1440, 1378, 1306, 1282, 1250, 1224, 1178, 1156, 974, 836, 762, 602cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.78~1.91(4H, m), 2.22~2.40(2H, m), 2.73(2H, t, J=6.8Hz), 3.01~3.41(5H, m), 3.88(3H, s), 4.01(2H, t, J=6.8Hz), 6.44(2H, d, J=8.6Hz), 6.64(1H, d, J=8.8Hz), 6.79(1H, s), 7.05~7.44(5H, m), 7.85(1H, d, J=2.6Hz), 7.95(2H, dd, J=8.8, 5.7Hz).

実施例109 4-アセチルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(6-メトキシ-3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

白色粉末(58.9%)、融点: 221~224°C(分解)

IR(KBr): 1712, 1682, 1650, 1596, 1528, 1510, 1494, 1442, 1410, 1376, 1318, 1288, 1256, 1230, 1210, 1162, 1134, 1036, 850, 636cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.77~1.87(4H, m), 2.10(3H, s), 2.17~2.28(2H, m), 2.60(2H, t, J=6.4Hz), 2.84~3.57(3H, m), 3.87(3H, s), 3.98(2H, t, J=6.4Hz), 6.61(1H, d, J=8.6Hz), 6.79(1H, s), 7.04~7.49(6H, m), 7.85(1H, s), 7.95(2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.93(1H, br-s).

【0136】実施例110 4-アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(2-クロロ-3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

淡桃色粉末(79.4%)、融点: 100~107°C

IR(KBr): 1680, 1636, 1600, 1562, 1452, 1410, 1376, 1304, 1228, 1180, 1158, 840, 762, 602cm<sup>-1</sup>

NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.48~1.88(4H, m), 2.33(2H, dd, J=10.8, 3.7Hz), 2.68~2.81(2H, m), 2.86~3.33(3H, m), 3.40~3.45(1H, m), 3.80~4.22(1H, m), 6.42(2H, d, J=8.6Hz), 6.78(1H, s), 7.04~7.28(5H, m), 7.63(1H, dd, J=7.7, 1.5Hz), 7.94(2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.23(1H, dd, J=4.6, 1.5Hz).

実施例111 4-アセチルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(2-クロロ-3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

淡紫色粉末(83.4%)、融点: 136~144°C

IR(KBr): 1680, 1650, 1598, 1562, 1530, 1452, 1408, 1372, 1312, 1260, 1230, 1180, 1156, 974, 852, 762, 744cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.58~1.97(4H, m), 2.11(3H, s), 2.11~2.36(2H, m), 2.61~3.45(6H, m), 3.58~3.76(1H, m), 4.16~4.57(1H, m), 6.80(1H, s), 7.09(2H, dd, each J=8.6Hz), 7.18~7.70(4H, m), 7.95(2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.24(1H, dd, J=4.6, 1.5Hz).

【0137】実施例112 4-アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(6-クロロ-3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

白色粉末(82.0%)、融点: 201~204°C(分解)

IR(KBr): 1680, 1636, 1624, 1598, 1562, 1460, 1406, 1390, 1372, 1310, 1296, 1226, 1176, 1156, 1132, 1106, 838, 762, 638cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.68~1.82(4H, m), 2.15~2.42(2H, m), 2.68(2H, t, J=6.6Hz), 2.95~3.40(5H, m), 4.03(2H, t, J=6.6Hz), 6.45(2H, d, J=8.6Hz), 6.81(1H, s), 7.04~7.54(5H, m), 7.95(2H, dd, J=8.8, 5.5Hz), 8.11(1H, d, J=2.4Hz).

実施例113 4-アセチルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(6-クロロ-3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

白色粉末(81.3%)、融点: 219~227°C(分解)

IR(KBr): 1680, 1656, 1596, 1530, 1510, 1460, 1408, 1374, 1318, 1302, 1258, 1230, 1180, 1162, 850cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.77~1.86(4H, m), 2.12(3H, s), 2.16~2.29(2H, m), 2.61(2H, t, J=6.2Hz), 2.71~3.24(4H, m), 4.01(2H, t, J=6.2Hz), 6.80(1H, s), 7.04~7.53(7H, m), 7.95(2H, dd, J=8.8, 5.5Hz), 8.13(1H, d, J=2.4Hz), 8.92(1H, br-s).

【0138】実施例114 4-ホルミルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

白色粉末(52.1%)、融点: 182~187°C(分解)

IR(KBr): 1692, 1642, 1596, 1528, 1480, 1426, 1408, 1382, 1314, 1254, 1230, 1182, 1160, 1132, 848cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.72~1.91(4H, m), 2.27~2.43(2H, m), 2.70(2H, t, J=6.6Hz), 2.96~3.41(3H, m), 4.09(2H, t, J=6.6Hz), 6.81(1H, s), 6.94~7.47(7H, m), 7.92(2H, dd, J=8.8, 5.5Hz), 8.28~8.39(2H, m).

実施例115 4-バレリルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

淡褐色アモルファス状粉末(84.0%)

IR(KBr): 1710, 1682, 1652, 1598, 1410, 1380, 1312, 1278, 1178, 1156, 1092, 974, 710cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 0.79~0.93(3H, m), 1.07~1.74(6

H, m), 1.82~1.91 (2H, m), 2.28~2.50 (4H, m), 2.69 (2H, t, J=6.4Hz), 2.95~3.41 (3H, m), 4.11 (2H, t, J=6.4Hz), 6.81 (1H, s), 6.97 (2H, d, J=8.4Hz), 7.09 (2H, dd, each J=8.8Hz), 7.18~7.53 (4H, m), 7.95 (2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.36~8.40 (2H, m).

【0139】実施例116 4-メチルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

淡褐色粉末(79.2%)、融点: 90~96°C

IR(KBr): 1680, 1638, 1598, 1530, 1478, 1426, 1374, 1334, 1300, 1226, 1182, 1156, 976, 832, 762cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.82~1.89 (4H, m), 2.21~2.34 (2H, m), 2.68~2.83 (2H, m), 2.76 (3H, s), 2.99~3.24 (4H, m), 4.08 (2H, t, J=6.6Hz), 6.32 (2H, d, J=8.6Hz), 6.79 (1H, s), 7.04~7.28 (5H, m), 7.51 (1H, dd, J=8.1, 1.8Hz), 7.95 (2H, dd, J=8.8, 5.5Hz), 8.31~8.36 (2H, m).

実施例117 4-ジメチルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

白色粉末(62.0%)、融点: 154~162°C

IR(KBr): 1677, 1641, 1608, 1530, 1482, 1449, 1428, 1374, 1305, 1230, 1197, 1158, 975, 954, 822, 759, 711cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.72~1.87 (4H, m), 2.29~2.53 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=6.6Hz), 2.92 (6H, s), 3.08~3.45 (3H, m), 4.10 (2H, t, J=6.6Hz), 6.42 (2H, d, J=8.8Hz), 6.78 (1H, s), 7.04~7.29 (5H, m), 7.54 (1H, d, J=7.9Hz), 7.95 (2H, dd, J=8.4, 5.5Hz), 8.31~8.36 (2H, m).

【0140】実施例118 4-メタンスルホニルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

淡褐色粉末(43.3%)、融点: 196~200°C(分解)

IR(KBr): 1674, 1644, 1598, 1478, 1426, 1386, 1364, 1326, 1308, 1232, 1222, 1206, 1156, 1114, 974, 848, 606, 532cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.76~1.86 (4H, m), 2.05~2.22 (2H, m), 2.62 (2H, t, J=6.4Hz), 2.93 (3H, s), 2.99~3.40 (3H, m), 4.05 (2H, t, J=6.4Hz), 6.97~7.29 (8H, m), 7.55 (1H, d, J=8.1Hz), 7.95 (2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.28~8.39 (2H, m).

実施例119 4-エチルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

淡褐色粉末(81.3%)、融点: 100~108°C

IR(KBr): 1680, 1638, 1604, 1528, 1506, 1480, 1448, 1424, 1410, 1374, 1334, 1300, 1228, 1182, 1156, 1110, 974, 832, 762cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.20 (3H, t, J=7.0Hz), 1.71~1.93 (4H, m), 2.22~2.50 (2H, m), 2.76 (2H, t, J=6.8Hz), 2.97~3.

52 (5H, m), 4.08 (2H, t, J=6.8Hz), 6.32 (2H, d, J=8.8Hz), 6.79 (1H, s), 7.06~7.56 (5H, m), 7.95 (2H, dd, J=8.6, 5.3Hz), 8.31~8.36 (2H, m).

【0141】実施例120 4-(ピロロ-1-イル)-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

淡橙色粉末(81.2%)、融点: 171~179°C(分解)

IR(KBr): 1722, 1678, 1650, 1598, 1574, 1520, 1478, 1452, 1426, 1384, 1332, 1300, 1230, 1210, 1192, 1158, 1132, 1068, 976, 840, 760, 724cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.81~1.92 (4H, m), 2.18~2.30 (2H, m), 2.73 (2H, t, J=6.6Hz), 2.97~3.14 (3H, m), 4.11 (2H, t, J=6.6Hz), 6.31 (2H, m), 6.80 (1H, s), 7.03~7.60 (10H, m), 7.95 (2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.35~8.37 (2H, m).

実施例121 4-エトキシカルボニルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

淡黄色アモルファス状粉末

IR(KBr): 1730, 1680, 1644, 1598, 1532, 1480, 1446, 1410, 1376, 1314, 1226, 1180, 1156, 1104, 1062, 974, 848, 762, 710, 602cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.20 (3H, t, J=7.0Hz), 1.58~1.96 (4H, m), 2.15~2.60 (2H, m), 2.70 (2H, t, J=6.6Hz), 2.95~3.52 (4H, m), 4.01~4.31 (4H, m), 6.80 (1H, s), 7.08 (2H, dd, each J=8.8Hz), 7.22~7.40 (5H, m), 7.52 (2H, dd, J=8.1, 1.3Hz), 7.95 (2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.30~8.38 (2H, m).

【0142】実施例122 4-(N-ホルミル-N-プロピルアミノ)-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

淡褐色アモルファス状粉末

IR(KBr): 1678, 1600, 1510, 1480, 1426, 1410, 1378, 1304, 1262, 1226, 1158, 1132, 974, 848, 748, 710, 604cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 0.76 (3H, t, J=7.0Hz), 1.30~1.46 (2H, m), 1.73~1.88 (4H, m), 2.08~2.47 (2H, m), 2.63 (2H, t, J=6.6Hz), 2.88~3.34 (3H, m), 3.64 (2H, t, J=7.3Hz), 4.03 (2H, t, J=6.6Hz), 6.72 (1H, s), 6.92 (2H, d, J=8.4Hz), 7.07~7.34 (5H, m), 7.49 (1H, d, J=7.9Hz), 7.88 (2H, dd, J=8.6, 5.3Hz), 8.26~8.34 (3H, m).

実施例123 4-プロピルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

白色粉末(82.8%)、融点: 117~122°C(分解)

IR(KBr): 1674, 1646, 1610, 1530, 1478, 1420, 1380, 1360, 1336, 1298, 1262, 1226, 1202, 1182, 1162, 1112, 1078, 974, 828, 762, 604cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 0.95 (3H, t, J=7.0Hz), 1.47~1.72 (6



H, m), 2.22~2.36 (2H, m), 2.76 (2H, t, J=6.6Hz), 2.95~3.45 (5H, m), 4.08 (2H, t, J=6.6Hz), 6.32 (2H, d, J=8.4Hz), 6.80 (1H, s), 7.06~7.28 (5H, m), 7.51 (1H, d, J=7.3Hz), 7.88~8.03 (2H, m), 8.33 (2H, m).

【0143】実施例124 N- { 2- [ 4- ( 4-フルオロベンゾイル) - 1-ピペリジニル ] エチル } - 4-メトキシ-N- ( 3-ピリジル ) ベンズアミドヘミフマル酸塩

淡褐色粉末(54.5%)、融点: 125~127°C

IR(KBr): 1690, 1644, 1598, 1574, 1512, 1374, 1302, 1254, 1230, 1176cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.65~2.08 (4H, m), 2.20~2.63 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=6.8Hz), 2.91~3.46 (3H, m), 3.75 (3H, s), 4.12 (2H, t, J=6.8 Hz), 6.69 (2H, d, J=9.0Hz), 6.78 (1H, s), 7.00~7.33 (7H, m), 7.40~7.60 (1H, m), 7.95 (2H, dd, J=8.8, 5.5Hz), 8.20~8.40 (2H, m).

実施例125 N- { 2- [ 4- ( 4-フルオロベンゾイル) - 1-ピペリジニル ] エチル } - N- ( 3-ピリジル ) ベンズアミドヘミフマル酸塩

白色粉末(85%)、融点: 156~159°C

IR(KBr): 1716, 1674, 1658, 1640, 1598, 1448, 1376, 1230, 1160, 712cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.63~2.05 (4H, m), 2.05~2.60 (2H, m), 2.77 (2H, t, J=6.8Hz), 2.90~3.45 (3H, m), 4.12 (2H, t, J=6.8Hz), 6.79 (1H, s), 7.15 (2H, dd, J=8.8Hz), 6.96~7.33 (6H, m), 7.43~7.65 (1H, m), 7.97 (2H, dd, J=8.8, 5.4 Hz), 8.16~8.40 (2H, m).

【0144】実施例126 4-アミノ-N- [ 2- ( 4-ベンゾイル-1-ピペリジニル ) エチル ] - N- ( 3-ピリジル ) ベンズアミドヘミフマル酸塩

黄色粉末(93.0%)、融点: 176~179°C

IR(KBr): 1674, 1634, 1606, 1446, 1426, 1376, 1310, 1224, 762cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.60~2.00 (4H, m), 2.26~2.52 (2H, m), 2.77 (2H, t, J=7.0Hz), 2.86~3.45 (3H, m), 4.09 (2H, t, J=7.0Hz), 6.42 (2H, d, J=8.6Hz), 6.78 (1H, s), 7.08 (2H, d, J=8.6Hz), 7.14~7.63 (4H, m), 7.76~7.95 (2H, m), 8.10~8.36 (2H, m).

実施例127 4-アセチルアミノ-N- [ 2- ( 4-ベンゾイル-1-ピペリジニル ) エチル ] - N- ( 3-ピリジル ) ベンズアミドヘミフマル酸塩

白色粉末(96%)、融点: 208~210°C

IR(KBr): 1684, 1644, 1598, 1530, 1480, 1448, 1428, 1376, 1314, 1260, 1230, 1180cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.70~2.00 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.20~2.56 (2H, m), 2.75 (2H, t, J=6.6Hz), 2.90~3.63 (3H, m), 4.11 (2H, t, J=6.6Hz), 6.79 (1H, s), 7.08~7.68 (9H, m), 7.75~8.03 (2H, m), 8.16~8.40 (2H, m).

【0145】実施例128 4-エタンスルホニルアミノ-N- { 2- [ 4- ( 4-フルオロベンゾイル) - 1-

-ピペリジニル ] エチル } - N- ( 3-ピリジル ) ベンズアミドヘミフマル酸塩

淡褐色粉末(86.1%)、融点: 112~118°C

IR(KBr): 1680, 1644, 1598, 1510, 1480, 1450, 1426, 1380, 1334, 1306, 1228, 1144, 974, 922, 852, 760, 710, 602cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.29 (3H, t, J=7.3Hz), 1.81~2.01 (4H, m), 2.20~2.46 (2H, m), 2.73 (2H, t, J=6.6Hz), 2.84~3.42 (6H, m), 4.10 (2H, t, J=6.6Hz), 6.80 (1H, s), 6.96~7.28 (7H, m), 7.55 (1H, d, J=8.1Hz), 7.87~7.93 (2H, m), 8.29~8.40 (2H, m).

実施例129 4-トリフルオロアセチルアミノ-N- { 2- [ 4- ( 4-フルオロベンゾイル) - 1-ピペリジニル ] エチル } - N- ( 3-ピリジル ) ベンズアミドフマル酸塩

淡褐色粉末(47.8%)、融点: 173~176°C(分解)

IR(KBr): 1716, 1680, 1644, 1600, 1546, 1510, 1452, 1430, 1412, 1382, 1364, 1306, 1246, 1208, 1184, 1158, 848, 766cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.69~1.90 (4H, m), 2.14~2.40 (2H, m), 2.72 (2H, t, J=6.6Hz), 2.97~3.40 (3H, m), 4.10 (2H, t, J=6.6Hz), 6.80 (2H, s), 7.04~7.28 (5H, m), 7.44~7.52 (3H, m), 7.95 (2H, dd, J=8.4, 5.5Hz), 8.29~8.39 (2H, m).

【0146】実施例130 4-ウレイド-N- { 2- [ 4- ( 4-フルオロベンゾイル) - 1-ピペリジニル ] エチル } - N- ( 3-ピリジル ) ベンズアミドヘミフマル酸塩

白色粉末(56.3%)、融点: 198~202°C(分解)

IR(KBr): 1702, 1674, 1640, 1590, 1530, 1412, 1384, 1338, 1306, 1260, 1230, 1184, 972, 848, 764cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.63~1.83 (4H, m), 2.08~2.26 (2H, m), 2.63 (2H, t, J=6.4Hz), 2.88~3.32 (5H, m), 4.00 (2H, t, J=6.4Hz), 6.73 (1H, s), 6.97~7.23 (7H, m), 7.42~7.50 (1H, m), 7.88 (2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.21~8.29 (2H, m).

実施例131 4-アミノ-N- { 2- [ 4- ( 4-クロロベンゾイル) - 1-ピペリジニル ] エチル } - N- ( 3-ピリジル ) ベンズアミドヘミフマル酸塩

白色粉末(60.1%)、融点: 184~186°C(分解)

IR(KBr): 1726, 1680, 1622, 1608, 1476, 1446, 1422, 1400, 1358, 1310, 1228, 1178, 1090, 842, 764, 640cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.72~1.90 (4H, m), 2.18~2.35 (2H, m), 2.72~3.39 (5H, m), 4.07 (2H, t, J=6.6Hz), 6.43 (2H, d, J=8.4Hz), 6.80 (1H, s), 7.07 (2H, d, J=8.6Hz), 7.15~7.48 (4H, m), 7.85 (2H, d, J=8.6Hz), 8.30 (2H, m).

【0147】実施例132 4-アセチルアミノ-N- { 2- [ 4- ( 4-クロロベンゾイル) - 1-ピペリジニル ] エチル } - N- ( 3-ピリジル ) ベンズアミドヘミフマル酸塩

白色粉末(94.8%)、融点: 179~185°C(分解)

IR(KBr): 1664, 1642, 1590, 1530, 1480, 1428, 1406, 1378, 1314, 1262, 1230, 1208, 1182, 1142, 1114, 1094, 974, 846, 764cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.79~1.84(4H, m), 2.10(3H, s), 2.18~2.35(2H, m), 2.61~3.39(5H, m), 4.07(2H, t, J=6.4Hz), 6.80(1H, s), 7.14~7.58(8H, m), 7.86(2H, d, J=8.4Hz), 8.28~8.36(2H, m).

**実施例133** 4-シアノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

淡褐色粉末(81%)、融点: 156~158°C

IR(KBr): 1674, 1658, 1640, 1598, 1478, 1404, 1374, 1304, 1282, 1226, 1206, 1156, 1132, 974cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.60~2.03(4H, m), 2.08~2.46(2H, m), 2.69(2H, t, J=6.4Hz), 2.85~3.46(3H, m), 4.10(2H, t, J=6.4Hz), 6.79(1H, s), 7.00~7.63(6H, m), 7.14(2H, dd, each J=8.8Hz), 7.96(2H, dd, J=8.8, 5.5Hz), 8.20~8.46(2H, m).

【0148】**実施例134** 4-(4-メチルバレリルアミノ)-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

白色粉末(55.8%)、融点: 210~213°C(分解)

IR(KBr): 1678, 1644, 1598, 1530, 1428, 1410, 1378, 1366, 1312, 1254, 1230, 1182, 1154, 838, 764, 642cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 0.83(6H, d, J=5.3Hz), 1.42~1.86(7H, m), 2.22~2.53(4H, m), 2.59~2.80(2H, m), 2.86~3.58(3H, m), 4.06(2H, t, J=6.8Hz), 6.74(1H, s), 7.06~7.50(8H, m), 7.79~7.95(2H, m), 8.22~8.29(2H, m).

**実施例135** 4-オクタノイルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドフマル酸塩

白色粉末(47.8%)、融点: 200~203°C(分解)

IR(KBr): 1712, 1678, 1642, 1598, 1528, 1478, 1428, 1408, 1380, 1308, 1240, 1182, 1156, 1136, 854, 840, 766, 638cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 0.82~0.87(3H, m), 1.11~1.28(8H, m), 1.61~1.90(6H, m), 2.22~2.44(4H, m), 2.71(2H, t, J=6.4Hz), 2.97~3.41(3H, m), 4.08(2H, t, J=6.4Hz), 6.81(2H, s), 7.04~7.48(8H, m), 7.95(2H, dd, J=8.4, 5.5Hz), 8.31~8.37(2H, m).

【0149】**実施例136** 4-ノナノイルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドフマル酸塩

白色粉末(79.6%)、融点: 194~199°C(分解)

IR(KBr): 2928, 1714, 1678, 1642, 1598, 1528, 1478, 1452, 1428, 1410, 1380, 1336, 1310, 1256, 1230, 1184, 1156, 766, 638cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 0.87(3H, m), 1.27~1.47(12H, m), 1.58~1.87(6H, m), 2.14~2.47(2H, m), 2.73(2H, t, J=6.6Hz), 2.88~3.40(3H, m), 4.09(2H, t, J=6.6Hz), 6.80(2H, s), 7.04~7.58(8H, m), 7.95(2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.28~

8.37(2H, m).

**実施例137** 4-フェニルウレイド-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

白色粉末(61.6%)、融点: 219~222°C

IR(KBr): 1700, 1674, 1640, 1598, 1548, 1502, 1446, 1428, 1412, 1364, 1240, 1186, 1156, 982, 854cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.40~1.90(4H, m), 1.98~2.38(2H, m), 2.76~3.50(5H, m), 4.05(2H, d, J=6.4Hz), 6.66(1H, s), 6.85~7.70(10H, m), 7.80~8.16(3H, m), 8.20~8.40(2H, m), 8.40~8.73(2H, m).

【0150】**実施例138** 4-アミジノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドフマル酸塩

淡褐色アモルファス状粉末(定量的)

IR(KBr): 3360, 3056, 1678, 1598, 1554, 1484, 1410, 1384, 1310, 1230, 1184, 1158, 856cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.95~2.31(4H, m), 2.90~3.85(10H, m), 4.20~4.40(2H, m), 6.76(2H, s), 7.03~7.76(6H, m), 7.80~8.18(4H, m), 8.20~8.50(2H, m).

**実施例139** 3-アミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

白色粉末(91.8%)、融点: 108~113°C

IR(KBr): 1676, 1640, 1598, 1580, 1456, 1382, 1318, 1280, 1226, 1158, 958, 854, 792, 752, 708, 668cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.60~1.80(4H, m), 2.05~2.29(2H, m), 2.59(2H, t, J=6.6Hz), 2.84~3.34(3H, m), 3.99(2H, t, J=6.6Hz), 6.37~6.60(3H, m), 6.74(2H, s), 6.85~7.21(4H, m), 7.39~7.40(1H, m), 7.88(2H, dd, J=8.6, 5.4Hz), 8.26(2H, m).

【0151】**実施例140** 3-アセチルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

淡褐色粉末(91.6%)、融点: 123~126°C

IR(KBr): 1680, 1648, 1598, 1554, 1506, 1484, 1430, 1378, 1306, 1226, 1158, 1108, 976, 956, 852, 800, 750, 710cm<sup>-1</sup>.

NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.69~1.92(4H, m), 2.12(3H, s), 2.44~2.54(2H, m), 2.67(2H, t, J=6.6Hz), 2.96~3.26(3H, m), 4.09(2H, t, J=6.6Hz), 6.81(2H, s), 6.89(1H, br-s), 7.02~7.36(5H, m), 7.49~7.73(2H, m), 7.96(2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.34(2H, m).

**実施例141** 4-ベンゾイルアミノ-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドフマル酸塩

白色粉末(94.0%)、融点: 212~217°C(分解)

IR(KBr): 1678, 1668, 1642, 1600, 1530, 1452, 1428, 1408, 13

80, 1364, 1324, 1266, 1228, 1156, 852, 762, 702 $\text{cm}^{-1}$ .  
 NMR( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.82~1.92(4H, m), 2.19~2.23(2H, m), 2.73(2H, t, J=6.4Hz), 2.98~3.10(3H, m), 4.10(2H, t, J=6.4Hz), 6.80(2H, s), 7.04~7.31(5H, m), 7.51~7.61(6H, m), 7.80~8.04(4H, m), 8.34~8.38(2H, m).

【0152】実施例142 4-イソプロピルアミノ-N-[2-(4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

淡褐色粉末(72.2%)、融点: 98~101°C

IR(KBr): 1682, 1638, 1602, 1526, 1426, 1382, 1334, 1298, 1228, 1182, 1156, 978, 832, 762 $\text{cm}^{-1}$

NMR( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.15(6H, d, J=6.4Hz), 1.79~2.00(4H, m), 2.67~2.68(2H, m), 2.88(2H, t, J=7.0Hz), 3.09~3.62(6H, m), 4.13(2H, t, J=6.8Hz), 6.30(2H, d, J=8.8Hz), 6.78(2H, s), 7.04~7.29(5H, m), 7.50(1H, d, J=8.3Hz), 7.95(2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.29~8.36(2H, m).

実施例143 4-エトキシカルボニルアミノ-N-[2-(4-(4-ベンゾイル)-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミドフマル酸塩

淡褐色粉末(91.0%)、融点: 188~190°C (分解)

IR(KBr): 1714, 1680, 1644, 1594, 1536, 1478, 1448, 1428, 1414, 1380, 1364, 1316, 1232, 1184, 1076, 764, 704, 640 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.25(3H, t, J=7.0Hz), 1.80~1.95(4H, m), 2.28~2.58(2H, m), 2.69(2H, t, J=6.4Hz), 2.90~3.41(3H, m), 4.04(2H, t, J=6.4Hz), 4.15(2H, q, J=7.0Hz), 6.77(2H, s), 7.13~7.19(5H, m), 7.42~7.65(4H, m), 7.83~7.92(2H, m), 8.25~8.35(2H, m).

【0153】実施例144 4-エチルアミノ-N-[2-(4-(4-ベンゾイル)-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

白色粉末(定量的)、融点: 143~145°C

IR(KBr): 1730, 1676, 1618, 1596, 1564, 1530, 1478, 1452, 1426, 1368, 1318, 1232, 1186, 1150, 982, 766, 696, 646 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.20(3H, t, J=7.0Hz), 1.74~1.91(4H, m), 2.27~2.49(2H, m), 2.79(2H, t, J=6.8Hz), 2.97~3.41(5H, m), 4.09(2H, t, J=6.8Hz), 6.31(2H, d, J=8.6Hz), 6.79(1H, s), 7.06~7.21(3H, m), 7.46~7.57(4H, m), 7.86~7.95(2H, m), 8.31~8.36(2H, m).

実施例145 4-バレリルアミノ-N-[2-(4-(4-ベンゾイル)-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

淡褐色粉末(78.1%)、融点: 143~147°C

IR(KBr): 2960, 1718, 1680, 1666, 1574, 1480, 1430, 1382, 1346, 1312, 1270, 1210, 1186, 1130, 1090, 956, 696, 642 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.78~0.93(3H, m), 1.14~1.63(6H, m), 1.71~1.93(2H, m), 2.29~2.50(4H, m), 2.71(2H, t, J=6.4Hz), 2.95~3.41(3H, m), 4.11(2H, t, J=6.4Hz), 6.81(1H, s), 6.96(2H, d, J=8.1Hz), 7.23~7.32(2H, m), 7.42~7.52(4H, m), 7.87~7.95(2H, m), 8.35~8.40(2H, m).

【0154】実施例146 4-エタンスルホニルアミノ-N-[2-(4-(4-ベンゾイル)-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミドフマル酸塩

淡褐色粉末(84.3%)、融点: 141~143°C

IR(KBr): 1680, 1632, 1604, 1574, 1482, 1450, 1430, 1390, 1328, 1306, 1230, 1184, 1144, 954, 764, 702 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.28(3H, t, J=7.3Hz), 1.85~1.90(4H, m), 1.90~2.46(2H, m), 2.75(2H, t, J=6.6Hz), 2.94~3.40(5H, m), 4.10(2H, t, J=6.6Hz), 6.80(2H, s), 6.97~7.30(4H, m), 7.45~7.59(5H, m), 7.86~7.95(2H, m), 8.26~8.39(2H, m).

実施例147 4-ベンゾイルアミノ-N-[2-(4-(4-ベンゾイル)-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミドフマル酸塩

白色粉末(77.0%)、融点: 207~211°C (分解)

IR(KBr): 1712, 1672, 1642, 1596, 1530, 1478, 1448, 1430, 1406, 1378, 1366, 1312, 1270, 1224, 1186, 954, 764, 700, 644 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.76~1.95(4H, m), 2.25~2.52(2H, m), 2.77(2H, t, J=6.6Hz), 3.00~3.41(3H, m), 4.12(2H, t, J=6.6Hz), 6.80(1H, s), 7.22~7.31(3H, m), 7.40~7.61(9H, m), 7.80~7.97(4H, m), 8.30~8.38(2H, m).

【0155】実施例148 4-メタンスルホニルアミノ-N-[2-(4-(4-ベンゾイル)-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

白色粉末(94.4%)、融点: 203~206°C (分解)

IR(KBr): 1680, 1642, 1606, 1574, 1480, 1450, 1428, 1388, 1322, 1306, 1250, 1228, 1152, 972, 704 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.67~1.92(4H, m), 2.16~2.23(2H, m), 2.70(2H, t, J=6.4Hz), 2.93(3H, s), 3.02~3.42(3H, m), 4.08(2H, t, J=6.4Hz), 6.80(1H, s), 7.03(2H, d, J=8.8Hz), 7.20~7.30(3H, m), 7.38~7.64(4H, m), 7.86~7.95(2H, m), 8.27~8.39(2H, m).

実施例149 4-ホルミルアミノ-N-[2-(4-(4-ベンゾイル)-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

白色粉末(定量的)、融点: 189~193°C (分解)

IR(KBr): 1692, 1640, 1600, 1578, 1528, 1408, 1450, 1428, 1408, 1384, 1338, 1316, 1296, 1254, 1232, 1182, 1134, 766, 704 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.74~1.96(4H, m), 2.29~2.58(2H, m), 2.79(2H, t, J=6.6Hz), 3.01~3.38(3H, m), 4.12(2H, t, J=6.6Hz), 6.79(1H, s), 6.90(1H, d, J=8.6Hz), 7.17~7.60(8H, m), 7.86~7.95(2H, m), 8.26~8.38(3H, m).

【0156】実施例150 4-プロピオニルアミノ-N-[2-(4-(4-ベンゾイル)-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミドフマル酸塩

白色粉末(87.3%)、融点: 205~208°C (分解)

IR(KBr): 1710, 1682, 1644, 1594, 1530, 1478, 1448, 1430, 1408, 1378, 1336, 1312, 1256, 1230, 1182, 1136, 766, 706, 636  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.19(3H, t, J=7.4Hz), 1.75~1.89(4H, m), 2.22~2.43(2H, m), 2.75(2H, t, J=6.8Hz), 2.99~3.38(3H, m), 4.10(2H, t, J=6.8Hz), 6.80(2H, s), 7.15~7.36(5H, m), 7.46~7.52(4H, m), 7.86~7.95(2H, m), 8.28~8.37(2H, m).

**実施例151** 4-ブチリルアミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

白色粉末(86.0%)、融点: 215~217°C(分解)

IR(KBr): 1714, 1684, 1644, 1594, 1530, 1480, 1450, 1428, 1408, 1380, 1308, 1258, 1226, 1210, 1182, 1136, 766  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.97(3H, t, J=7.0Hz), 1.59~1.76(6H, m), 2.14~2.40(4H, m), 2.71(2H, t, J=6.2Hz), 2.95~3.09(3H, m), 4.08(2H, t, J=6.2Hz), 6.81(1H, s), 7.16~7.34(5H, m), 7.45~7.51(4H, m), 7.86~7.95(2H, m), 8.29~8.38(2H, m).

**【0157】実施例152** 4-メチルアミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

白色粉末(97.0%)、融点: 147~149°C(分解)

IR(KBr): 1678, 1634, 1600, 1574, 1528, 1478, 1450, 1426, 1370, 1356, 1318, 1232, 1184, 1156, 764  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.79~1.94(4H, m), 2.43~2.52(2H, m), 2.77(3H, s), 2.81(2H, t, J=6.8Hz), 3.00~3.41(4H, m), 4.10(2H, t, J=6.8Hz), 6.33(2H, d, J=8.6Hz), 6.80(1H, s), 7.07~7.29(3H, m), 7.39~7.58(4H, m), 7.86~7.95(2H, m), 8.31~8.36(2H, m).

**実施例153** N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-4-フルオロ-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

白色粉末(58.3%)、融点: 189~191°C

IR(KBr): 3452, 1714, 1664, 1600, 1510, 1480, 1448, 1382, 1312, 1230, 1180, 1156, 954  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.60~2.05(4H, m), 2.16~2.60(2H, m), 2.75(2H, t, J=6.8Hz), 2.90~3.50(3H, m), 4.13(2H, t, J=6.8Hz), 6.79(1H, s), 6.94(2H, d, J=8.8Hz), 7.10~7.66(7H, m), 7.70~8.03(2H, m), 8.15~8.40(2H, m).

**【0158】実施例154** 4-(4-フルオロベンゾイルアミノ)-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

白色粉末(96.3%)、融点: 210~214°C(分解)

IR(KBr): 1678, 1644, 1596, 1536, 1510, 1448, 1430, 1408, 1378, 1364, 1326, 1310, 1270, 1234, 1184, 1160, 766  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.70~2.46(6H, m), 2.73(2H, t, J=6.6Hz), 2.98~3.40(3H, m), 4.10(2H, t, J=6.6Hz), 6.81(1H, s), 7.04~7.29(6H, m), 7.49~7.58(5H, m), 7.80~7.95(4

H, m), 8.33~8.38(2H, m).

**実施例155** 2,4-ジアミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミドヘミフマル酸塩

淡黄色粉末(87.7%)、融点: 197~198°C(分解)

IR(KBr): 1714, 1680, 1620, 1598, 1578, 1480, 1448, 1426, 1384, 1308, 1278, 1230, 1174, 1156, 978, 956, 774, 700, 636  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.72~1.96(4H, m), 2.17~2.51(2H, m), 2.75(2H, t, J=6.8Hz), 3.01~3.42(3H, m), 4.06(2H, t, J=6.8Hz), 5.66(1H, dd, J=8.1, 1.3Hz), 5.87(1H, br-s), 6.51(1H, d, J=8.4Hz), 6.80(1H, s), 7.19~7.39(1H, m), 7.45~7.53(4H, m), 7.86~7.95(2H, m), 8.30~8.34(2H, m).

**【0159】実施例156** 4-メチルチオウレイド-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)ベンズアミドフマル酸塩

白色粉末(93.4%)、融点: 196~198°C(分解)

IR(KBr): 1672, 1642, 1596, 1546, 1510, 1428, 1412, 1378, 1332, 1294, 1274, 1228, 1066, 972, 848, 766, 604  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ - $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.74~1.86(4H, m), 2.06~2.21(2H, m), 2.63(2H, t, J=6.4Hz), 2.91~3.24(3H, m), 3.08(3H, d, J=4.6Hz), 4.05(2H, t, J=6.4Hz), 6.80(2H, s), 7.04~7.33(6H, m), 7.48~7.57(1H, m), 7.95(2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.35~8.40(2H, m), 8.65(1H, br-s).

**実施例157** 4-ベンゼンスルホニルアミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル)エチル]-N-(3-ピリジル)ベンズアミドフマル酸塩

淡桃色アモルファス状粉末(81.3%)

IR(KBr): 1680, 1646, 1598, 1510, 1448, 1382, 1334, 1304, 1228, 1158, 1090, 922, 850, 584, 564  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.86~1.91(4H, m), 2.41~2.59(2H, m), 2.79(2H, t, J=6.6Hz), 3.02~3.39(3H, m), 4.10(2H, t, J=6.6Hz), 6.79(2H, s), 6.90(2H, d, J=8.8Hz), 7.07~7.29(5H, m), 7.40~7.53(4H, m), 7.64~7.73(2H, m), 7.95(2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.23(1H, d, J=2.0Hz), 8.35(1H, d, J=4.4Hz).

**【0160】実施例158** N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-N-(3-ピリジル)-4-(3-ピリジルメチル)アミノ-ベンズアミドフマル酸塩

褐色アモルファス状粉末(94.0%)

IR(KBr): 1678, 1638, 1604, 1526, 1480, 1428, 1378, 1302, 1228, 1184, 1158, 982  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.70~2.13(4H, m), 2.30~2.70(2H, m), 2.85(2H, t, J=6.6Hz), 2.90~3.50(3H, m), 4.12(2H, t, J=6.6Hz), 4.31(2H, s), 6.37(2H, d, J=8.8Hz), 6.78(2H, s), 6.96~7.40(6H, m), 7.40~7.75(2H, m), 7.96(2H, dd, J=8.8, 5.3Hz), 8.16~8.60(4H, m).

**実施例159** N-{2-[4-(4-フルオロベンゾ

イル) - 1-ピペリジニル] エチル} - 4-ニコチノイルアミノ-N-(3-ピリジル) ベンズアミドヘミフマル酸塩

白色粉末(91.9%)、融点: 202~206°C

IR(KBr): 1678, 1660, 1644, 1598, 1532, 1510, 1428, 1406, 1378, 1320, 1272, 1228, 850 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.50~2.05(4H, m), 2.05~2.46(2H, m), 2.72(2H, t, J=6.6Hz), 2.80~3.42(3H, m), 4.10(2H, t, J=6.6Hz), 6.79(1H, s), 7.14(2H, dd, each J=8.6Hz), 7.18~7.70(8H, m), 7.96(2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.10~8.40(3H, m), 8.60~8.75(1H, m), 8.90~9.05(1H, m).

【0161】実施例160 3, 4-ジアミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル) エチル]-N-(3-ピリジル) ベンズアミドヘミフマル酸塩

淡橙色粉末(92.1%)、融点: 139~142°C

IR(KBr): 3368, 1708, 1688, 1660, 1616, 1568, 1520, 1480, 1444, 1422, 1382, 1312, 1230, 1190, 974, 756, 702, 642 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.77~1.96(4H, m), 2.26~2.54(2H, m), 2.76(2H, t, J=6.8Hz), 3.00~3.40(3H, m), 4.08(2H, t, J=6.8Hz), 6.43~6.48(2H, m), 6.80(2H, s), 7.21~7.30(2H, m), 7.39~7.53(4H, m), 7.86~7.95(2H, m), 8.30~8.35(2H, m).

実施例161 3, 4-ジアセチルアミノ-N-[2-(4-ベンゾイル-1-ピペリジニル) エチル]-N-(3-ピリジル) ベンズアミドフマル酸塩

淡褐色アモルファス状粉末(89.2%)

IR(KBr): 1678, 1580, 1520, 1482, 1448, 1422, 1374, 1310, 1278, 976, 954, 758, 702, 646 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.86~1.96(4H, m), 2.11(3H, s), 2.16(3H, s), 2.25~2.74(4H, m), 2.99~3.43(5H, m), 4.10(2H, t, J=6.6Hz), 6.79(2H, s), 6.94(1H, br-d, J=8.2Hz), 7.25~7.59(7H, m), 7.87~7.95(2H, m), 8.34~8.39(2H, m).

【0162】実施例162 4-(2-シアノグアニジノ)-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル] エチル}-N-(3-ピリジル) ベンズアミドフマル酸塩

淡褐色アモルファス状粉末(91.1%)

IR(KBr): 2180, 1640, 1598, 1574, 1536, 1480, 1426, 1380, 1304, 1226, 1182, 1156, 972, 952, 850, 760, 710, 604 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ - $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.63~1.82(4H, m), 2.08~2.34(2H, m), 2.65(2H, t, J=6.2Hz), 2.92~3.42(3H, m), 4.06(2H, t, J=6.2Hz), 6.16(2H, br-s), 6.79(2H, s), 7.04~7.36(7H, m), 7.51(1H, br-d, J=8.4Hz), 7.95(2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.34~8.35(2H, m).

実施例163 4-(2-シアノ-3, 3-ジメチルグアニジノ)-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル] エチル}-N-(3-ピリジ

ル) ベンズアミドフマル酸塩

淡黄色アモルファス状粉末(79.9%)

IR(KBr): 2172, 1708, 1644, 1598, 1512, 1412, 1378, 1302, 1256, 1186, 974, 840, 758, 710, 632  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.77~2.04(4H, m), 2.30~2.67(2H, m), 2.70~3.40(5H, m), 2.88(3H, s), 3.06(3H, s), 4.13~4.16(2H, m), 6.61~6.84(3H, m), 6.78(2H, s), 7.05~7.29(4H, m), 7.51~7.52(1H, m), 7.79~7.97(2H, m), 8.32~8.40(2H, m).

【0163】実施例164 4-[(シアノイミノフェノキシメチル) アミノ]-N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル] エチル}-N-(3-ピリジル) ベンズアミドフマル酸塩

白色粉末(82.8%)、融点: 192~194°C (分解)

IR(KBr): 2200, 1680, 1634, 1598, 1550, 1488, 1430, 1396, 1366, 1348, 1314, 1276, 1262, 1230, 1190, 1162, 1148, 848, 750  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ - $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.66~1.82(4H, m), 2.05~2.27(2H, m), 2.63(2H, t, J=6.2Hz), 2.90~3.20(3H, m), 4.06(2H, t, J=6.2Hz), 6.79(1H, s), 7.05~7.57(13H, m), 7.94(2H, dd, J=8.6, 5.5Hz), 8.35~8.40(2H, m).

実施例165 N-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル] エチル}-4-イソニコチノイルアミノ-N-(3-ピリジル) ベンズアミドヘミフマル酸塩

白色粉末(97.6%)、融点: 189~191.5°C

IR(KBr): 1680, 1642, 1598, 1532, 1428, 1410, 1380, 1320, 1268, 1228, 850 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.55~2.00(4H, m), 2.06~2.43(2H, m), 2.72(2H, t, J=6.8Hz), 2.83~3.43(3H, m), 4.10(2H, t, J=6.8Hz), 6.79(1H, s), 6.93~7.35(4H, m), 7.14(2H, dd, each J=9.0Hz), 7.35~7.76(6H, m), 7.96(2H, dd, J=9.0, 5.5Hz), 8.15~8.40(2H, m), 8.50~8.75(2H, m).

【0164】

【発明の効果】本発明の化合物(1)およびその塩は、強力なセロトニン2受容体拮抗作用を有し、経口投与による末梢循環障害モデルに対し強い抑制作用を示し、有用度の高い優れた循環器疾患治療剤になり得ることが明らかである。したがって、本発明の化合物は循環器疾患、例えば、不整脈、心不全、狭心症、心筋梗塞などの虚血性心疾患、脳梗塞、クモ膜下出血後の血管攣縮などの脳血管障害、レイノー症、バージャー病などの末梢循環障害、糖尿病合併症、経皮的冠動脈内腔拡張術(PTCA)や経皮的冠動脈内血栓溶解療法(PTCR)後の再狭窄等によって起こる疾患等の予防および治療に有用である。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/495	A E D		A 6 1 K 31/495	A E D
C 0 7 D 213/81			C 0 7 D 213/81	
213/82			213/82	
401/12	2 1 1		401/12	2 1 1
401/14	2 0 7		401/14	2 0 7
	2 1 1			2 1 1
(72)発明者 山田 慎一			(72)発明者 村田 宗子	
福島県福島市飯坂町湯野字田中 1 トーア			福島県福島市飯坂町湯野字田中 1 トーア	
エイヨー株式会社福島研究所内			エイヨー株式会社福島研究所内	
(72)発明者 馬目 与市			(72)発明者 古城 健太郎	
福島県福島市飯坂町湯野字田中 1 トーア			福島県福島市飯坂町湯野字田中 1 トーア	
エイヨー株式会社福島研究所内			エイヨー株式会社福島研究所内	

**CIRCULATORY ORGAN MEDICINE CONTAINING 3-PYRIDYLAMINO COMPOUND OR ITS SALT**

**Patent number:** JP10077271  
**Publication date:** 1998-03-24  
**Inventor:** TAKAHASHI ATSUO; GENKOU KAORU;  
ISHIGAMI SACHIKO; YAMADA SHINICHI;  
MANOME YOICHI; MURATA SOUKO;  
KOJO KENTARO  
**Applicant:** TOA EIYOO KK  
**Classification:**  
**- International:** C07D213/75; A61K31/44; A61K31/4406;  
A61K31/4427; A61K31/445; A61K31/465;  
A61K31/495; A61P9/00; A61P9/06;  
A61P9/08; A61P9/10; A61P43/00;  
C07D213/81; C07D213/82; C07D401/12;  
C07D401/14; C07D213/82; A61K31/44;  
A61K31/4406; A61K31/4427; A61K31/445;  
A61K31/465; A61K31/495; A61P9/00;  
A61P43/00; C07D213/00; C07D401/00;  
(IPC1-7): C07D213/75; A61K31/44;  
A61K31/445; A61K31/465; A61K31/495;  
C07D213/81; C07D213/82; C07D401/12;  
C07D401/14  
**- european:**  
**Application number:** JP19960252236 19960904  
**Priority number(s):** JP19960252236 19960904

Report a data error here

**Abstract of JP10077271**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a new compound having a strong serotonin-2 receptorantagonizing action and useful for treating and preventing circulatory organ diseases. **SOLUTION:** This new compound is expressed by formula I [A is one of a group consisting of CO and SO<sub>2</sub>; B is a single bond, CHOH, carbonyl; D is methine, N; Q is methine, N; R<sub>1</sub> is H, a halogen, a lower alkoxy, a (substituted) amino, etc.; R<sub>2</sub> is H, a halogen, a lower alkoxy; R<3> is H, a halogen; (n) is 2, 3], e.g. 4-amino-N-[2-(4-benzoyl-1-piperidinyl) ethyl]-N-(3-pyridyl)benzamide. The compound of formula I is obtained by reacting a compound of formula II (X is OH, a halogen) with a compound of formula III. The compound of formula I has a serotonin vasopressor-inhibiting action and an infarction-inhibiting action in a carrageenin-induced peripheral circulatory disorder model, and is useful for ischemic heart diseases, cerebrovascular diseases, peripheral circulatory disorders, diabetic complications, etc.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide